

9.

Aspetti epidemiologici

DANTE BARONCIANI, VITTORIO BASEVI, CARLO CORCHIA

*Problemi di classificazione***Definizione del nato morto ed età gestazionale**

Il «nato morto» è, secondo una definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), «il prodotto del concepimento completamente espulso o estratto dalla madre, che non mostri alcuna evidenza di vitalità quale il respiro spontaneo o, dopo stimolazioni, pulsazioni cardiache o del cordone ombelicale, o quando l'autopsia non evidenzia nei polmoni».

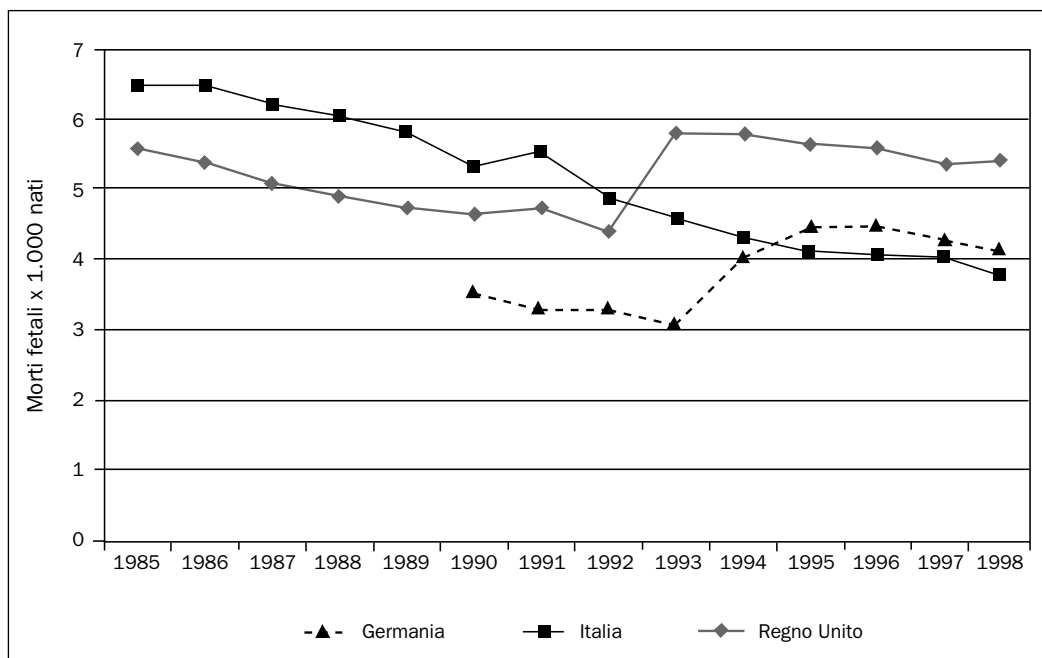
Tale definizione è incompleta, in essa manca qualsiasi riferimento all'età gestazionale in cui si verifica l'evento. Questa scelta di omettere riferimenti temporali appare culturalmente stimolante, poiché sottolinea l'unicità del problema «perdita della gravidanza» in qualunque momento si realizzi e supera un atteggiamento che sembra distinguere la morte tardiva del feto, vissuta come un dramma, dall'aborto, vissuto con maggiore fatalismo, come fatto previsto dalla biologia umana. La stessa scelta, tuttavia, appare non congrua se considerata alla luce di quelle numerosissime considerazioni etiche e del diritto (sia civile che penale) che riconoscono come entità diverse l'aborto dalla morte endouterina di un soggetto che, essendo potenzialmente vitale, ha acquisito un proprio status legale.

Nella legislazione vigente in Italia la differenza tra «aborto» e «nato morto» è posta a 25⁺⁵ settimane di età gestazionale; un prodotto del concepimento senza vitalità espulso fino a 180 giorni di età gestazionale è considerato aborto, dal 181° giorno è considerato nato morto.

A fronte delle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (nato morto allorché il peso è ≥ 500 g, indipendentemente dall'età gestazionale),¹ il cut-off è diverso nei vari Paesi. Esso è posto a 20 settimane di età gestazionale negli USA e Canada, a 24 nel Regno Unito, a 26 in Spagna e a 28 settimane in diversi Paesi europei (Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Grecia, Olanda, Norvegia, Portogallo, Svezia).²

La diversa definizione della natimortalità, in relazione all'età gestazionale, rende in parte conto delle differenze epidemiologiche osservate tra i diversi Paesi sviluppati, mentre contribuisce in minima parte alle notevoli diversità esistenti tra essi e i Paesi in via di sviluppo.³ Una revisione sistematica degli studi relativi alla natimortalità ha evidenziato come il tasso sia inferiore al 10‰ nei Paesi europei e superiore al 30‰ in quelli in via di sviluppo.⁴

Per rendersi conto del peso che assume l'inclusione dei casi utilizzando diverse età gestazionali, è sufficiente ricordare che si stima che il numero di morti fetali tra le 20 e 27 settime-

**Figura 9.1**

Confronto temporale tassi di natimortalità Regno Unito-Germania-Italia (1985-1998)

ne sia uguale al numero di nati morti registrati dopo le 28 settimane. Una revisione delle difficoltà metodologiche che caratterizzano il confronto, in ambito europeo, degli indicatori relativi alla salute perinatale è stata condotta nell'ambito del progetto Peristat.⁵

Quanto accaduto nel Regno Unito e in Germania può fornire un'idea dei cambiamenti introdotti da una diversa definizione della natimortalità (figura 9.1). L'andamento dei tassi di morte fetali è costantemente inferiore a quello italiano fino a rilevare un rapido incremento (1993 per il Regno Unito e 1994 per la Germania); da allora i tassi risultano costantemente superiori a quelli italiani. In entrambi i Paesi è stato introdotto un cambiamento da un precedente cut-off posto a 28 settimane; dal 1992 nel Regno Unito la soglia è posta a 24 settimane,⁶ mentre dal 1994 la Germania adotta quanto raccomandato dall'OMS (peso ≥ 500 g, indipendentemente dall'età gestazionale).

Un'analisi recente condotta per il progetto europeo Peristat2 ha stimato per il 2003 in Italia un numero di nati morti totale di 2.205 (definizione ISTAT con limite a 180 giorni), e di 2.937 se si adotta la definizione OMS. I tassi di natimortalità corrispondenti sarebbero 4‰ e 5‰ rispettivamente (Prati, Marini e Cuttini, dati non pubblicati).

Una diversa definizione del cut-off si riflette anche sul calcolo dei *tassi di mortalità perinatale*.^{*} Non esiste il limite di età gestazionale per quanto riguarda la definizione di «nato vivo», e quindi tutti i neonati deceduti dopo la nascita entrano nel calcolo della mortalità

^{*} *Tasso di mortalità perinatale* è il rapporto tra la somma dei nati morti e dei morti neonatali precoci (< 169 ore di vita) e il totale dei nati vivi e nati morti ($\times 1000$).

neonatale precoce, indipendentemente dall'età gestazionale; ciò non avviene per i nati morti, in quanto la differenziazione tra «aborto» e «nato morto» è basata unicamente sulla determinazione dell'età gestazionale. In questo modo può accadere che un feto di 25 settimane non rientri nel computo della mortalità perinatale se deceduto prima della nascita (in quanto definito come «aborto»), ma vi rientri se nato vivo e deceduto subito dopo la nascita.

La diversa definizione del cut-off rende assai problematico il confronto internazionale dei dati di mortalità perinatale; se si «aggiustano» i tassi per peso ≥ 1000 g o ≥ 28 settimane di età gestazionale, si osserva una riduzione della variabilità tra i diversi Paesi compresa tra il 14 e il 40%.⁷

Naturalmente la diversità dei dati è solo in parte da attribuirsi alla diversa definizione; un audit condotto in dieci Paesi europei evidenzia che le differenze osservate nei tassi di mortalità perinatale sono in buona parte attribuibili alla diversa qualità delle cure antenatali, intrapartum e neonatali.⁸

A età gestazionali molto basse l'atteggiamento dei professionisti può influire significativamente nel definire un feto come «nato morto» versus «nato vivo deceduto nei primi minuti di vita». In uno studio inglese,⁹ che recluta 17 centri di terapia intensiva neonatale, il tasso di natalità a età gestazionale inferiore alle 27 settimane varia, nei diversi centri, dallo 0 al 7,2%, mentre dopo le 28 settimane i tassi di natalità sono simili. La variazione è attribuita dagli autori alla diversa «attitudine» dei professionisti ad affrontare le manovre di rianimazione in feti di età gestazionale molto bassa. La sopravvivenza è peraltro influenzata dal giudizio ostetrico rispetto alle probabilità di sopravvivenza.¹⁰ La scelta dei professionisti è condizionata solo in parte dall'atteggiamento dei genitori rispetto alla rianimazione.^{11 12} Un problema particolare è quello di un feto che muore in utero prima dell'epoca gestazionale considerata quale cut-off tra aborto spontaneo e nato morto, ma viene espulso in un'epoca successiva a tale cut-off; un documento del Royal College of Obstetrician and Gynaecologists fornisce indicazioni rispetto alle norme legislative del Regno Unito (ove il cut-off è posto a 24 settimane).¹³

Come già segnalato precedentemente, l'OMS ha proposto,³ nel 2001, di introdurre, per il calcolo della mortalità perinatale, il limite del peso in sostituzione dell'età gestazionale, considerando per le statistiche di mortalità perinatale tutti i nati vivi o morti con peso eguale o superiore ai 500 grammi. In tal modo l'aborto viene definito per feti, espulsi morti, di peso inferiore ai 500 grammi indipendentemente dall'età gestazionale. La proposta dell'OMS tiene conto sia della difficoltà che si ha nel definire esattamente l'epoca gestazionale sia della eccezionalità della sopravvivenza per neonati di peso inferiore ai 500 grammi. Rispetto a quest'ultimo punto è da sottolineare che, allorché si inserisca nel calcolo della mortalità perinatale anche il dato relativo ai nati di peso inferiore ai 500 grammi (o quello di nati a 22 settimane di età gestazionale), si rischia di «mascherare» il miglioramento dei tassi di mortalità perinatale osservato nei nati di peso (o età gestazionale) superiore.^{14 15}

Sulla base delle indicazioni dell'OMS, l'International Stillbirth Alliance raccomanda i seguenti criteri per differenziare il nato morto dall'aborto:

Aborto	Nato morto
<ul style="list-style-type: none"> • parto di un feto morto <22 settimane di e.g. • • diagnosi di morte fetale prima delle 22 settimane di e.g., senza tener conto dell'epoca di espulsione del feto e peso neonatale < 500 grammi 	<ul style="list-style-type: none"> • parto di un feto morto, ≥ 22 settimane di e.g. • • diagnosi di morte fetale dopo le 22 settimane di e.g. • • peso neonatale ≥ 500 g (se l'e.g. non è conosciuta)

L'utilizzo del peso del feto come criterio differenziativo non è, tuttavia, scevro da problemi se si considera la riduzione di peso conseguente alla prolungata ritenzione intrauterina post-mortale o all'influenza sul peso reale corporeo dei versamenti e dell'edema presente nei feti idropici.

Problemi relativi alla registrazione dei dati di natimortalità

Il sistema di rilevazione dei dati di natimortalità in Italia

La rilevazione delle nascite fino al 1996

Il sistema di rilevazione delle nascite attivo fino al 1996 comportava la separazione tra eventi relativi allo stato civile, riguardanti la popolazione presente, ed eventi relativi all'anagrafe, riguardanti la popolazione residente. Il documento amministrativo di riferimento era il Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) con opportune integrazioni da parte dell'ufficiale di stato civile.

Tale certificato, compilato dall'ostetrica, doveva essere presentato all'ufficiale dello stato civile per la denuncia della nascita e successivamente veniva trasmesso all'ufficiale sanitario del Comune, poi alla direzione sanitaria delle ASL, ove veniva conservato. Sulla base del CedAP veniva compilata la Scheda di nascita (modello D.1 per i maschi e D.2 per le femmine) che veniva inoltrata all'ISTAT.

La scheda di nascita rilevava anche i nati morti, con l'indicazione della causa di natimortalità da parte del medico nonché la presenza di malformazioni riscontrate alla nascita.

La rilevazione delle nascite: il biennio 1997-98

La legge 127 del 15 maggio 1997 (Misure urgenti per lo snellimento dell'attività amministrativa e dei procedimenti di decisione e di controllo) ha introdotto dei cambiamenti nella procedura di denuncia delle nascite. La stessa può essere effettuata, entro dieci giorni, indifferentemente presso lo stato civile del Comune di accadimento dell'evento o del Comune di residenza dei genitori, oppure, entro tre giorni, presso il centro nascita esistente nell'istituto di cura presso cui è avvenuto il parto.

L'unico cambiamento introdotto nel 1997 consisteva nel fatto che presso lo stato civile dei Comuni potevano essere formati atti che riguardavano nascite avvenute nel Comune o in altro Comune. In ogni caso ogni denuncia era accompagnata dal CedAP. In teoria tali cambiamenti non avrebbero dovuto determinare importanti ripercussioni sulle statistiche, in realtà a tutto il 2004 non erano stati ancora pubblicati i dati sui nati vivi di questi due anni, mentre sono stati pubblicati quelli relativi ai nati morti.

La rilevazione delle nascite: il triennio 1999-2001

Nell'ottobre 1998 veniva emanato il Regolamento di attuazione della legge 127 (Reg. n. 403 del 20 ottobre 1998). L'articolo 8 stabiliva che per la tutela della riservatezza dei dati i certificati e i documenti trasmessi ad altra amministrazione possono contenere solo informazioni relative a stati, fatti e qualità previsti dalla legge e strettamente necessarie per il perseguimento delle finalità per le quali vengono acquisiti. Veniva esplicitato il divieto ai direttori sanitari, tenuti alle dichiarazioni di nascita, di accompagnare la stessa col CedAP e agli ufficiali di stato civile di richiedere detto certificato. Esso era sostituito da una semplice attestazione contenente i soli dati richiesti nei registri di nascita.

A seguito di questa normativa, veniva meno il supporto su cui si reggeva la compilazione della Scheda di nascita. L'ISTAT comunicava ai Comuni l'interruzione della rilevazione basata sui modelli D.1 e D.2 della Scheda di nascita a partire dal 1 gennaio 1999. Del vecchio sistema di rilevazione delle nascite restava il solo modello aggregato D.7.A.

Veniva introdotta una nuova scheda di rilevazione (P4) relativa ai nati iscritti in anagrafe. Il modello P4 viene compilato per ogni nato iscritto in anagrafe e, ovviamente, non rileva i nati morti, che non sono iscritti in anagrafe, né annota la presenza di malformazioni. Per i nati morti e i gemelli si conosce il numero, mediante il modello D.7.A, ma non le caratteristiche.

Nel complesso si può affermare che le modalità previste dal Regolamento di attuazione hanno determinato l'impossibilità di stimare la mortalità neonatale e infantile secondo categorie prognostiche (classi di peso ed età gestazionale, in particolare).

Il sistema di rilevazione dal 2002

Nel 2002 veniva introdotta l'informatizzazione della rilevazione sui CedAP, mediante l'adozione di una nuova versione di questo documento (D.M. n. 349 del 16 luglio 2001). Nel decreto si stabiliva che il CedAP è uno strumento utilizzabile ai fini statistici e di sanità pubblica e deve contenere informazioni sociodemografiche sui genitori, informazioni sulla gravidanza, sul parto, sul neonato, sulle cause di natimortalità e sulla presenza di malformazioni.

È redatto entro dieci giorni dalla nascita a cura della ostetrica o del medico che ha assistito il parto. L'originale di tale documento deve essere conservato presso la direzione sanitaria dell'istituto di cura in cui è avvenuto il parto. Le informazioni contenute nel CedAP vengono trasmesse alle Regioni e Province autonome che, a loro volta, le trasmettono su supporto magnetico al Ministero della Salute che le trasferisce all'archivio dei dati all'ISTAT.

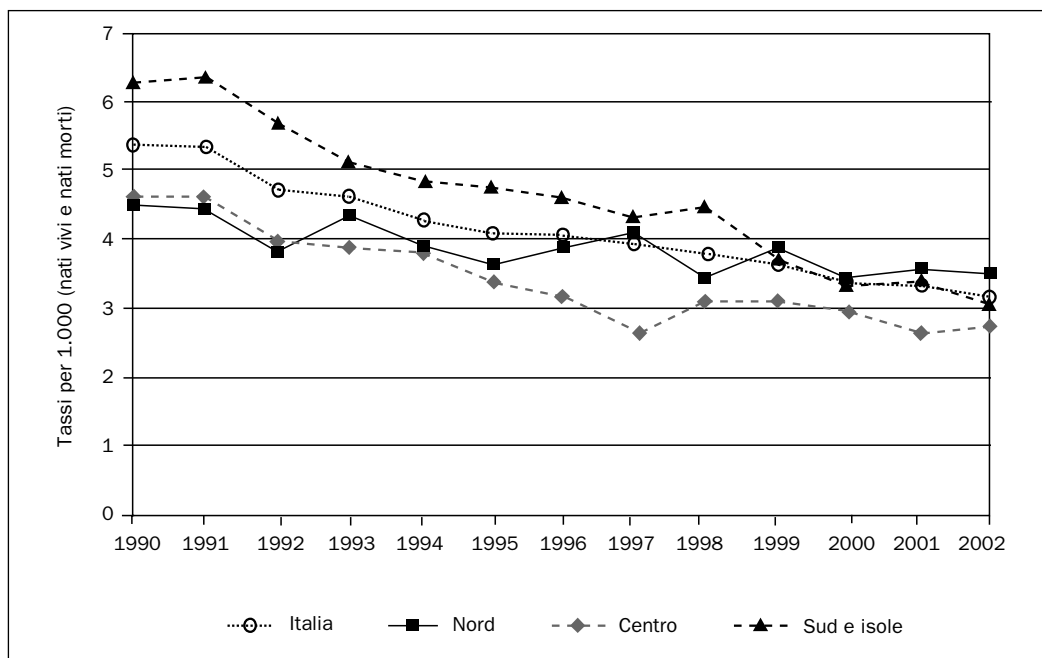
Il sistema di rilevazione ha presentato, nella fase di avvio, alcune difficoltà nel garantire completezza e qualità dei dati. L'ultimo Rapporto del Ministero della Salute, relativo ai nati del 2004, evidenzia una significativa disparità della rilevazione tra le Regioni. Le Regioni critiche restano il Molise e la Calabria: la prima ha adottato nel luglio 2005 una delibera di giunta per la realizzazione di un sistema informativo dedicato, mentre per la seconda non è noto se esista un piano di avvio sistematico e automatizzato della rilevazione.

Dopo la riforma del titolo V della Costituzione (legge costituzionale n. 3 del 18 ottobre 2001) la rilevazione delle Schede di morte e quella dei Certificati di assistenza al parto (CedAP) possono essere gestite e articolate in modo differenziato a livello regionale, fatti salvi naturalmente gli obblighi derivanti dalla normativa dello Stato.

La regionalizzazione dei sistemi informativi, se da un lato può favorire una lettura più appropriata degli specifici contesti, dall'altro rischia di determinare la mancata conoscenza della realtà nazionale, l'impossibilità ad effettuare confronti tra le diverse aree del Paese, un aumento dei costi nonché la ridondanza delle informazioni.

Soppressa la Scheda di nascita, la rilevazione dei nati morti è stata interrotta per gli anni tra il 1999 e il 2001. Il 1996 è l'ultimo anno per il quale sono stati pubblicati dati dettagliati sulla natimortalità. Per gli anni 1997 e 1998 è continuata la rilevazione del fenomeno con le Schede di nascita e sono stati pubblicati solo i dati sulla natimortalità per causa. Per gli anni 1999-2000-2001 è disponibile solo il numero complessivo dei nati morti, ottenuto mediante il modello riepilogativo D.7.A.

Secondo i dati CedAP, nel 2003 il tasso di natimortalità risulterebbe del 3,15‰. Il condizionale è d'obbligo in quanto la qualità delle informazioni è tuttora insoddisfacente. In Regioni che hanno elaborato i propri dati (Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania...) si ri-

**Figura 9.2**

Natimortalità Italia e grandi aree geografiche 1990-2002. Fonte: Health for All Italia, www.istat.it

levano incongruenze tra l'informazione relativa alla vitalità del nato e la compilazione della sezione del CedAP relativa al nato morto (analogamente a quanto accade per la sezione del CedAP relativa al riscontro di malformazioni). Per migliorare la qualità della rilevazione in alcune realtà (vedi Emilia-Romagna), nell'ambito di un progetto di formazione specifico per la natimortalità, si è deciso di affidare al pediatra la compilazione della sezione del CedAP relativa al nato morto (entro i dieci giorni precedenti la chiusura amministrativa del CedAP), lasciando all'ostetrica la sola registrazione del dato di vitalità. Questo intervento dovrebbe garantire un miglioramento della qualità dei dati rispetto alla registrazione che, a tutt'oggi, avviene in sala parto da parte del medico che rileva il decesso.

Natimortalità, mortalità perinatale e infantile in Italia

Stanti i limiti sopra enunciati, relativi ai cambiamenti intervenuti nella registrazione dei dati, l'andamento del tasso di natimortalità nel periodo 1990-2002 è riportato nella figura 9.2.

Si osserva una discreta riduzione non solo del tasso di natimortalità nazionale (dal 5,4‰ nel 1990 al 3,2‰ nel 2002), ma anche delle differenze esistenti tra le diverse aree del Paese.

Mentre nel 1990 la differenza secondo l'area geografica, tra tasso di natimortalità più e meno elevato, è pari all'1,7‰ (6,3‰ di Sud e isole vs. 4,6‰ del Nord), il divario si riduce nel 2002 allo 0,7‰.

La riduzione del tasso di natimortalità sarebbe da attribuire essenzialmente a un drastico miglioramento osservato nel Mezzogiorno. È stato utilizzato il condizionale poiché i mutamenti intervenuti nei metodi di rilevazione potrebbero, almeno in parte, spiegare la riduzione del-

le differenze osservata (nel 1998, ultimo anno in cui sono state utilizzate le schede di nascita, la differenza tra Sud-isole e Centro Italia era ancora pari all'1,4‰).

Nelle figure 9.3a-d è riportato l'andamento di natimortalità e mortalità infantile, in Italia e per grandi aree geografiche, nel periodo 1990-2002. Tenendo presenti le cautele relative alle modalità di registrazione dei dati si può osservare:

- a livello nazionale, che la riduzione del tasso di mortalità infantile (da 8,2‰ nel 1990 a 4,1‰ nel 2002; decremento del 50%) è maggiore rispetto a quella relativa alla natimortalità (dal 5,4‰ al 3,2‰; riduzione del 33,3%);
- che nel Nord Italia dal 1997 si registra una sostanziale sovrapposizione dei dati; ciò significa che il numero di nati morti è circa eguale ai nati che decedono nel primo anno di vita. È da segnalare come si osservi un decremento della mortalità infantile simile al dato nazionale (dal 6,5‰ al 3,3‰; riduzione del 49,2%), mentre minore risulta quello osservato per la natimortalità (dal 4,6‰ al 3,5‰; riduzione del 23,9%);
- che nel Centro Italia si registra un decremento maggiore, rispetto al dato nazionale, sia per la mortalità infantile (dal 7,0‰ al 3,2‰; riduzione del 54,2%), che per la natimortalità (dal 4,7‰ al 2,8‰; riduzione del 40,4%);
- che nel Sud Italia e nelle isole si osserva un decremento minore, rispetto al dato nazionale, per la mortalità infantile (dal 9,9‰ al 5,3‰; riduzione del 46,5%), mentre risulta maggiore quello relativo alla natimortalità (dal 6,3‰ al 3,1‰; riduzione del 50,8%).

Un sensibile decremento della natimortalità si osserva dal 1999 quando, come già affermato, cambia la modalità di stima del tasso di natimortalità.

Nel complesso si può affermare che, stanti i diversi valori di partenza nelle aree geografiche prese in considerazione, solo nel Sud Italia il tasso di mortalità infantile risulta ancora discretamente superiore a quello di natimortalità.

Nelle figure 9.4a-d è riportato l'andamento delle componenti della mortalità perinatale in Italia e per grandi aree geografiche, nel periodo 1990-2002:

- sul piano nazionale si osserva un decremento della mortalità neonatale precoce (dal 5,1‰ al 2,1‰; riduzione del 58,8%), maggiore di quello della natimortalità (dal 5,4‰ al 3,2‰; riduzione del 40,7%) e della neonatale tardiva (dall'1,3‰ allo 0,9‰; riduzione del 30,7%);
- nel Nord Italia si osserva un netto decremento della mortalità neonatale precoce (dal 3,8‰ all'1,8‰; riduzione del 52,6%), una discreta riduzione della neonatale tardiva (dall'1,0‰ allo 0,6‰; meno 40,0%) e una minore riduzione della natimortalità (dal 4,6‰ al 3,5‰; meno 23,9%);
- nel Centro Italia l'andamento delle curve di mortalità neonatale precoce e della natimortalità tende a sovrapporsi con variazioni annuali fino al 1997; da quell'anno la riduzione della mortalità neonatale precoce è più marcata di quella a carico della natimortalità. Si osserva una netta riduzione della mortalità neonatale precoce (dal 4,6 all'1,5‰; meno 67,4%), mentre minore è il decremento per la natimortalità (dal 4,7 al 2,8‰; riduzione del 40,4%) e per la mortalità neonatale tardiva (dall'1,1 allo 0,6‰; riduzione del 36,6%);
- un andamento delle curve analogo al precedente caratterizza il Sud e le isole (solo dal 1998 la mortalità neonatale precoce presenta costantemente valori inferiori a quelli della natimortalità). Si osserva un netto decremento della mortalità neonatale precoce (dal 6,2 al 2,8‰; riduzione del 54,8%), analogo a quello della natimortalità (dal 6,3‰ al 3,1‰; -50,8%), mentre inferiore è il decremento osservato per la neonatale tardiva (dall'1,6‰ all'1,2‰; -25,0%).

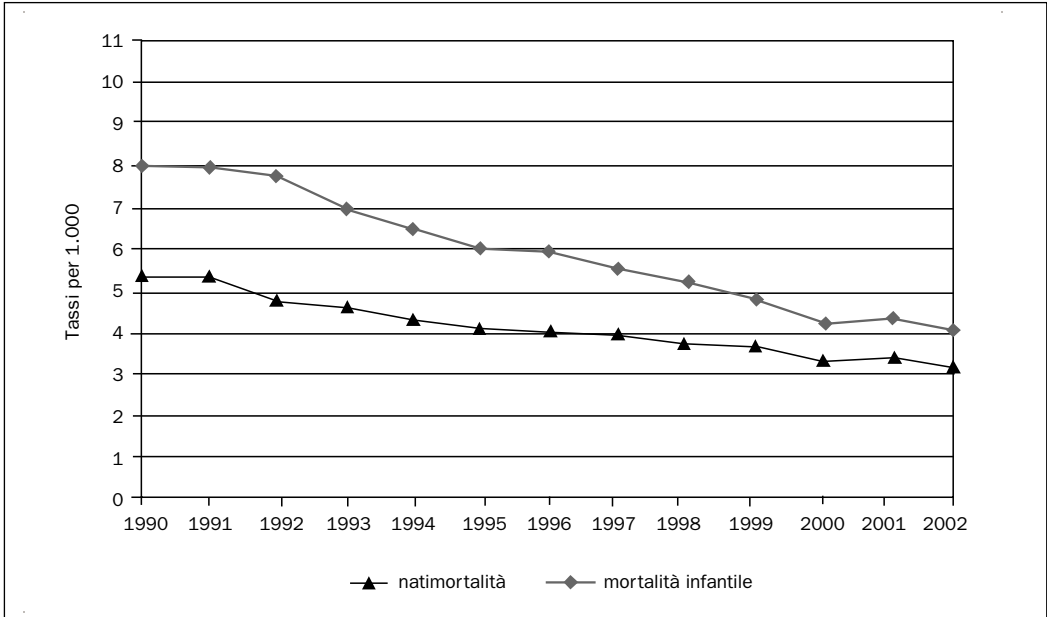


Figura 9.3a

Natimortalità e mortalità infantile in Italia, 1990-2002

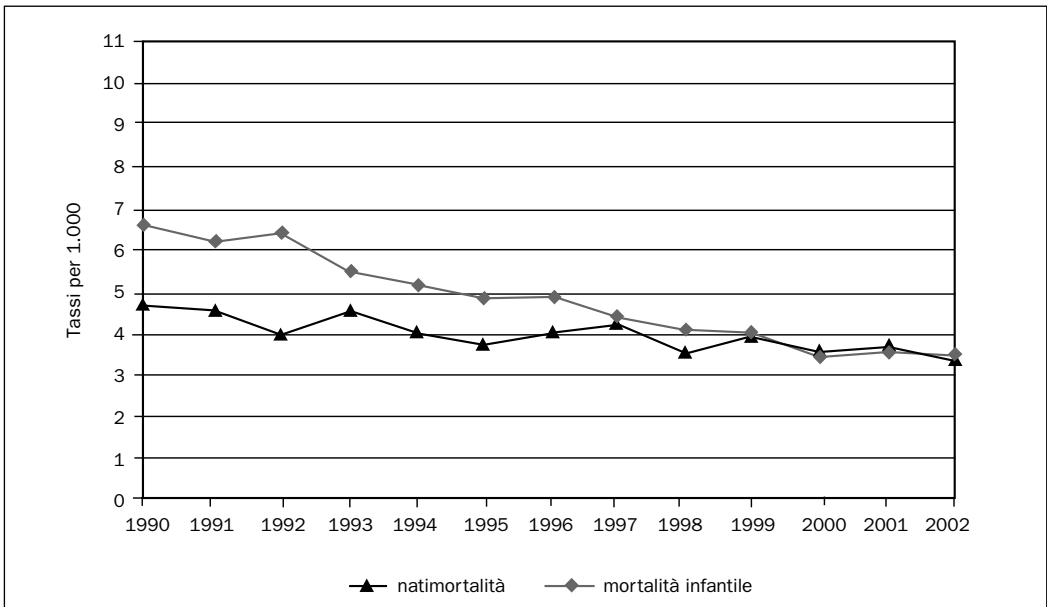


Figura 9.3b

Natimortalità e mortalità infantile nel Nord Italia, 1990-2002

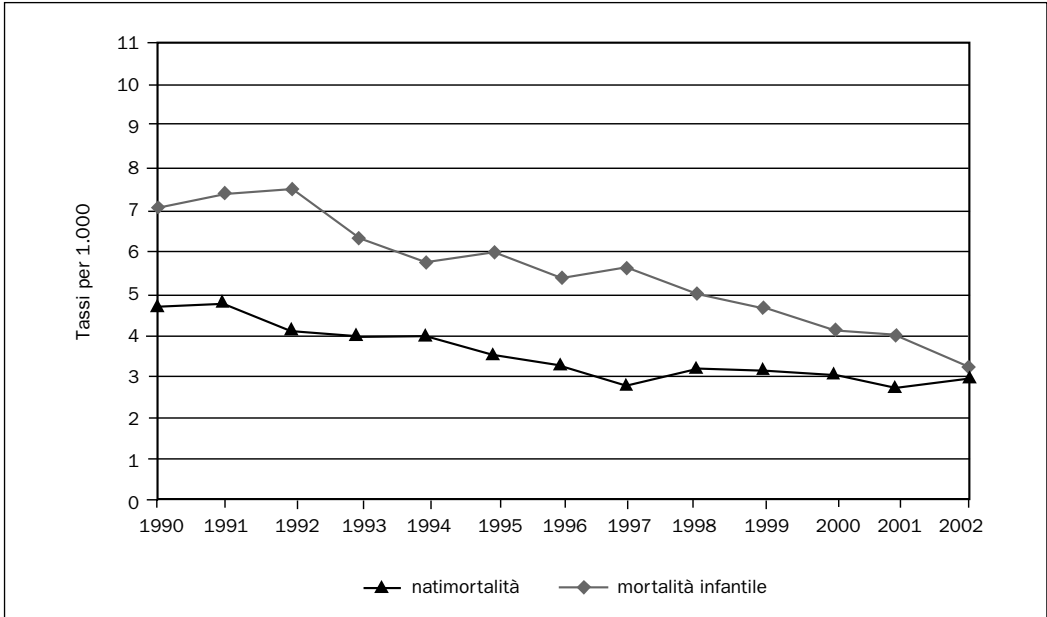


Figura 9.3c
Natimortalità e mortalità infantile nel Centro Italia, 1990-2002

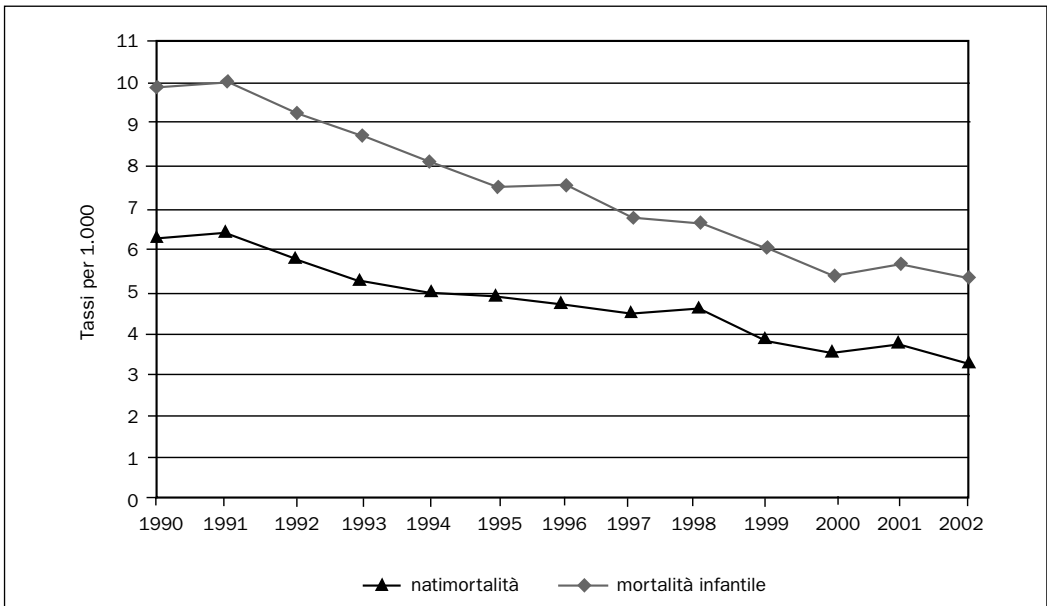


Figura 9.3d
Natimortalità e mortalità infantile nel Sud Italia e nelle isole, 1990-2002

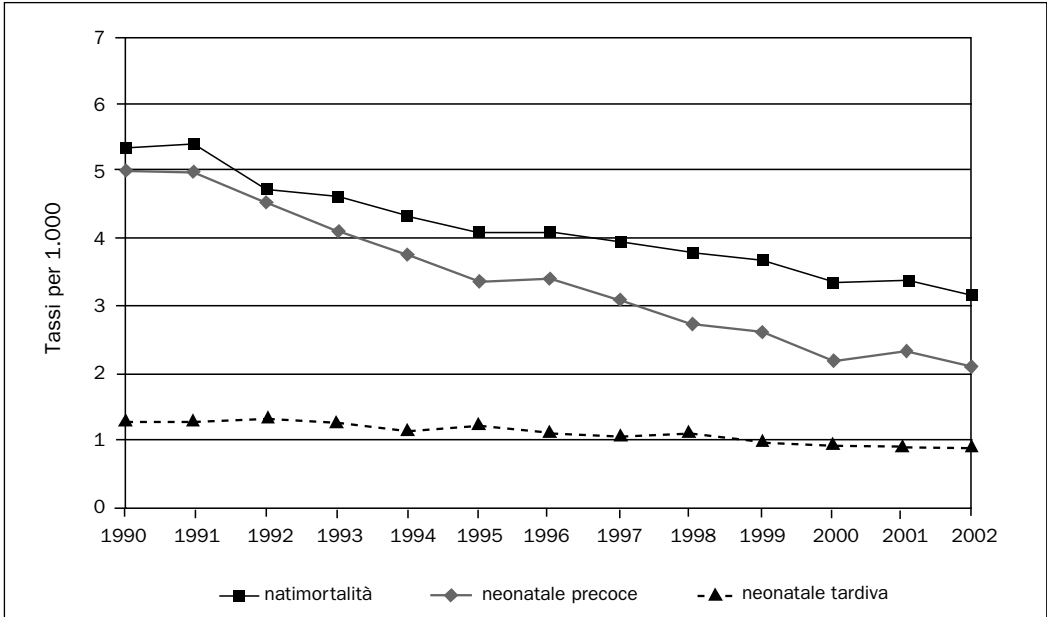


Figura 9.4a

Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva in Italia, 1990-2002

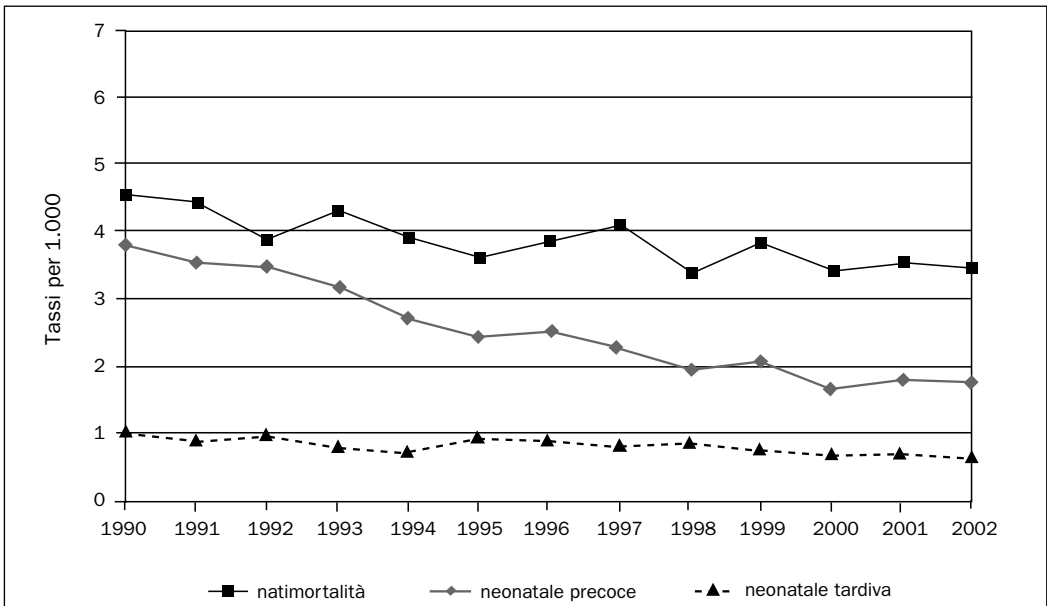
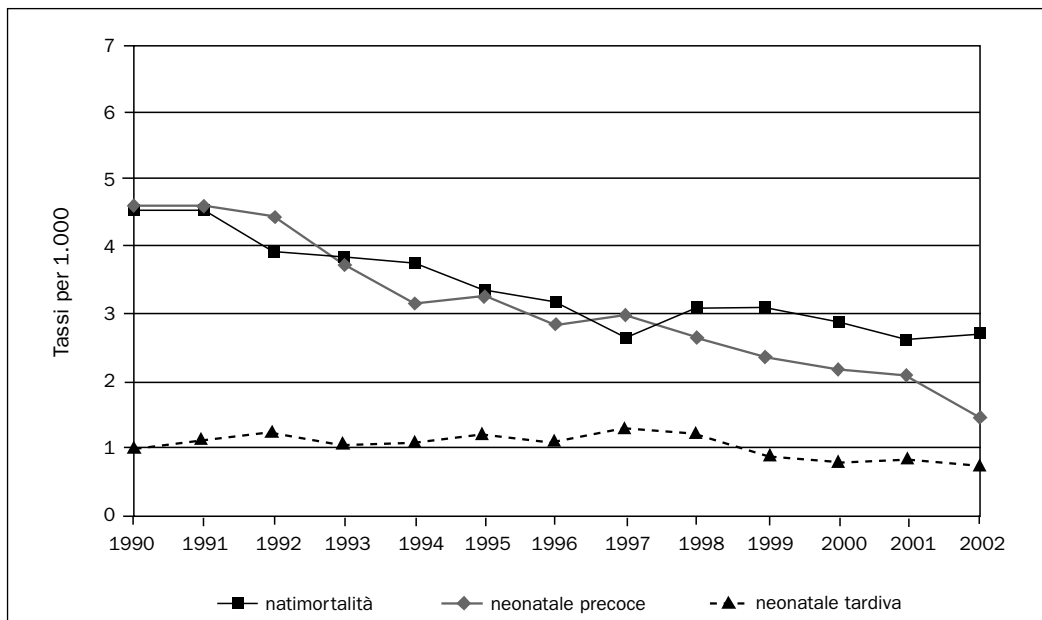
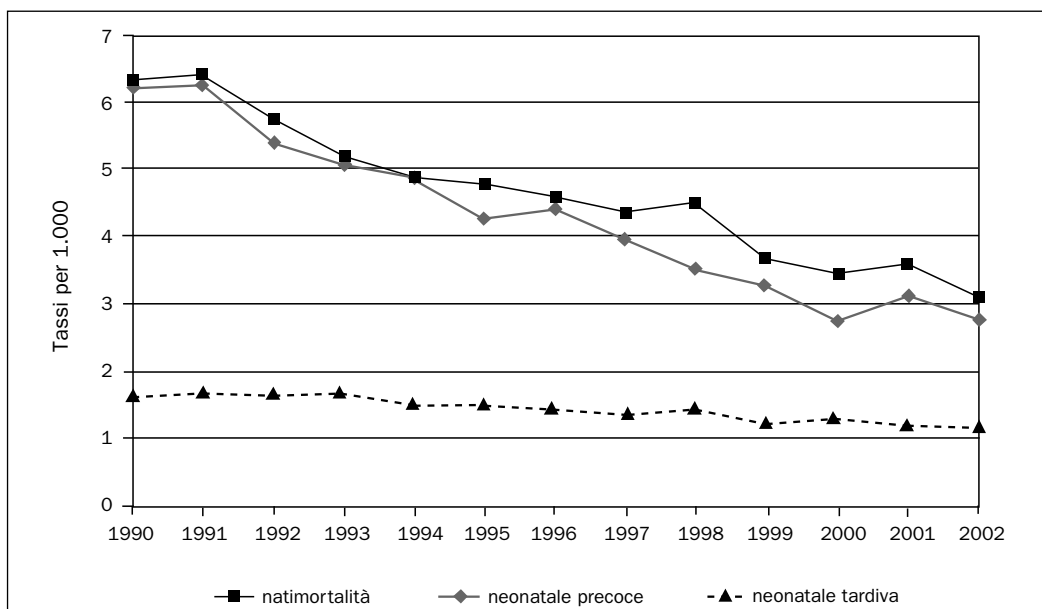


Figura 9.4b

Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva nel Nord Italia, 1990-2002

**Figura 9.4c**

Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva nel Centro Italia, 1990-2002

**Figura 9.4d**

Natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva nel Sud Italia e nelle isole, 1990-2002

Dall'insieme dei dati analizzati emergono le seguenti considerazioni:

- Negli ultimi quindici anni si sono registrati importanti miglioramenti nell'andamento della mortalità perinatale e infantile. Persistono le differenze tra le diverse aree del Paese, con un importante svantaggio relativo alle regioni meridionali. Si segnala come diversi studi¹⁶⁻¹⁹ evidenzino l'associazione tra differenziale di natimortalità (nonché di mortalità infantile) e una diversa distribuzione geografica di fattori di rischio biologici quali il basso peso neonatale, la parità¹⁶ e l'età materna.^{18 19}
- La natimortalità costituisce a livello nazionale e, in modo particolare, nelle aree del Paese ove si sono registrati i maggiori decrementi della mortalità neonatale precoce, il maggior contributo al tasso di mortalità perinatale (vedi figura 9.5).
- Il numero di nati morti è ormai sovrapponibile a livello nazionale (in particolare nel Nord e nel Centro) al numero di decessi registrato in tutto il primo anno di vita. Tale dato deve essere valutato alla luce di quanto affermato sulla sottostima della natimortalità determinata dalla definizione utilizzata in Italia (cut-off a 25⁺⁵ settimane di età gestazionale per distinguere dall'aborto spontaneo).
- La natimortalità sembra avere un minor ruolo nel Sud e nelle Isole, sia in termini relativi (in tali aree i tassi di mortalità neonatale sono maggiori rispetto al Centro-Nord) che assoluti (il tasso di natimortalità è inferiore a quello del Nord). Tali dati devono essere analizzati con cautela stante i problemi di registrazione dei dati più volte richiamati.

Natimortalità e mortalità perinatale: quale rapporto?

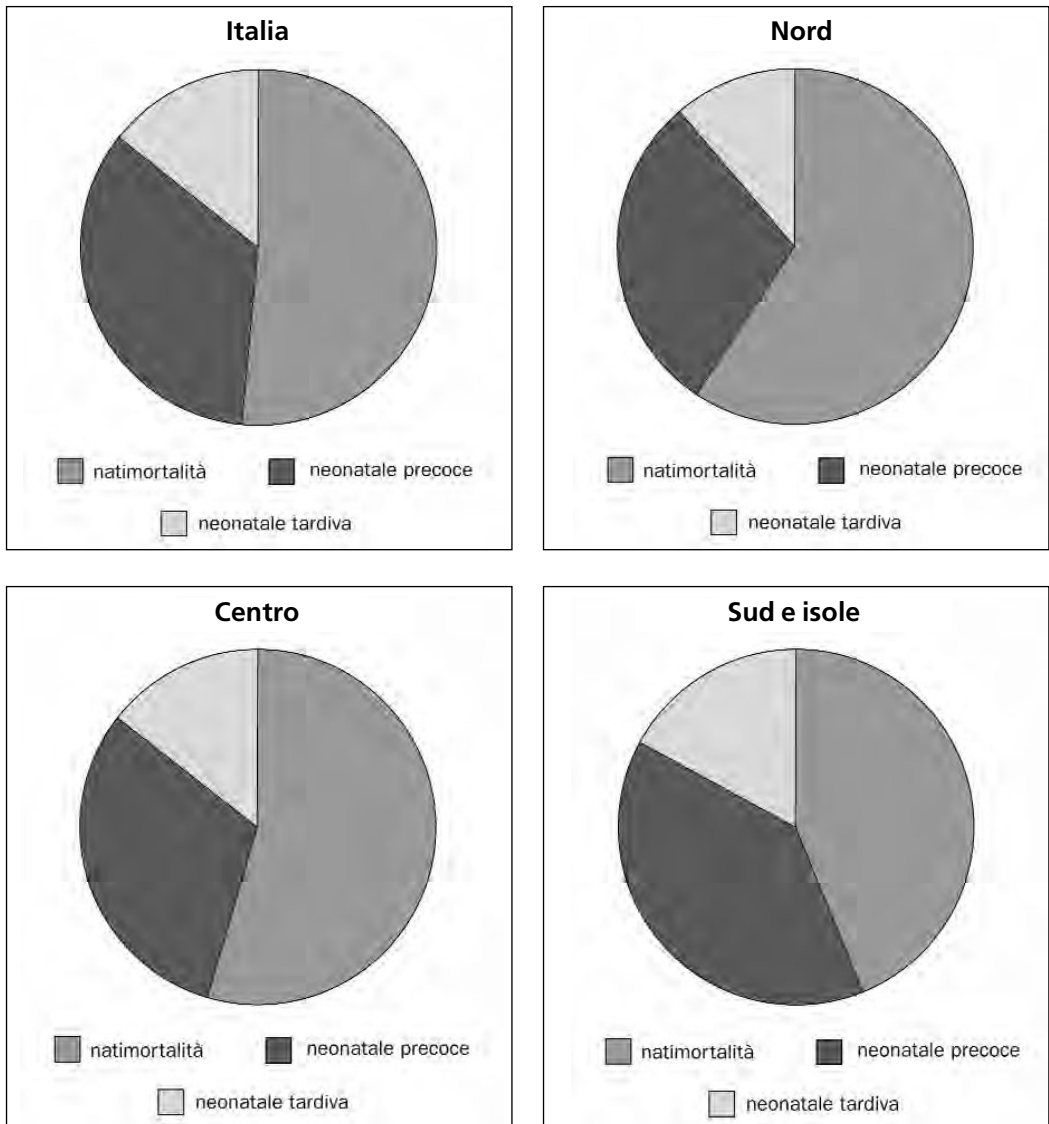
Elementi di epidemiologia

La difficoltà precedentemente esposta nel differenziare, al momento della registrazione, i nati morti dai bambini deceduti nei primi minuti di vita (soprattutto per nati ad età gestazionali estremamente basse) è una delle ragioni che hanno determinato, negli anni Cinquanta, la scelta di accorpare i nati morti ai morti nei primi sei giorni di vita (mortalità neonatale precoce) calcolando la mortalità perinatale.

Un secondo elemento che ha contribuito alla decisione di valutare la mortalità perinatale è legato allo scarso sviluppo che in quel periodo avevano le cure intensive neonatali. Era allora comprensibile che le cause di morte fossero ascritte a un comune denominatore costituito dalla storia e dall'assistenza ostetrica. A rafforzare tale scelta stava inoltre il fatto che un importante contributo alla natimortalità era determinato dal decesso intra-partum che oggi, nei Paesi sviluppati, è viceversa marginale, poiché la quasi totalità dei decessi si verifica prima dell'inizio del travaglio.²⁰

Ha ancora senso, nella fase odierna, accorpare la natimortalità e la mortalità neonatale precoce? Già vent'anni or sono C. Corchia, nell'affrontare il tema dell'interpretazione dei dati perinatali, sottolineava come «essendo le cause che li determinano in parte diverse e... che gli interventi che hanno un effetto positivo sull'uno non necessariamente devono dare lo stesso risultato sull'altro... sia consigliabile analizzare separatamente la natimortalità e la mortalità neonatale».²¹

Un esempio di come la natimortalità e la mortalità neonatale precoce differiscano rispetto alle loro principali cause è rappresentato dalle anomalie congenite. Si osserva come alcune di queste siano responsabili di morte fetale (soprattutto nel primo trimestre) mentre altre,

**Figura 9.5**

Distribuzione percentuale natimortalità, neonatale precoce e tardiva, Italia e grandi aree geografiche, 2002

diverse dalle prime, determinano un decesso solo dopo la nascita (si pensi alle cardiopatie dotto-dipendenti, all'ipoplasia polmonare, ecc.). I dati del Canadian Perinatal Surveillance System supportano questa osservazione, evidenziando come a 25 settimane di età gestazionale il rischio di natimortalità da anomalie congenite presenti un tasso di mortalità specifico per causa del 3,8/10.000 nati a fronte di un'incidenza di mortalità neonatale precoce pari al 9,3/10.000 nati vivi.²² Se, viceversa, si analizza l'asfissia, si rileva come il rischio di natimortalità sia pari al 17,1/10.000 a fronte del 2,9/10.000 che caratterizza la mortalità neonatale precoce.

Oltre a queste considerazioni di ordine eziopatogenetico vi sono alcuni elementi di ordine statistico che devono essere tenuti presenti allorché si valuti l'ipotesi di superare la definizione di mortalità perinatale. È necessario affrontare un tema emerso negli ultimi anni, quello del *rischio prospettico di natimortalità*.

Tasso di natimortalità specifico per età gestazionale e rischio prospettico

Allorché si calcola il *tasso di mortalità neonatale precoce* i soggetti «a rischio» di decedere nei primi 6 giorni di vita (denominatore) sono tutti quelli che sono nati vivi; il rischio di morire è quindi dato dal rapporto tra i decessi registrati nei primi 6 giorni di vita e il totale dei nati vivi.

Il *tasso di natimortalità* è determinato, analogamente, dal rapporto tra tutti i nati morti e, al denominatore, la somma dei nati vivi e dei nati morti. Se tuttavia si vuole analizzare il tasso di natimortalità alle diverse età gestazionali, il calcolo presenta alcune peculiarità.

Per i nati morti a una data età gestazionale il convenzionale *tasso specifico per età gestazionale* è rappresentato dalla proporzione dei deceduti su tutti i nati a quell'epoca gestazionale; essa rappresenta il *rischio istantaneo* di morire a quella settimana e viene calcolato utilizzando al denominatore la somma dei nati vivi e nati morti (ad esempio, a 27 settimane). Tale calcolo tuttavia non rappresenta compiutamente il rischio di decesso in utero in quanto la popolazione *esposta* al rischio di morte è quella che nasce in quella settimana (nati vivi e nati morti a 27 settimane), ma anche quella dei feti per cui continua la vita intrauterina (che nasceranno, vivi o morti, nelle settimane successive).

Partendo da queste considerazioni è stato introdotto²³ il *rischio prospettico di natimortalità* che, per una determinata età gestazionale, è dato dal rapporto tra decessi registrati in quella settimana e, al denominatore, la somma dei nati in quella settimana e nelle settimane successive. Il rischio prospettico di natimortalità riprende quanto già proposto a metà degli anni Settanta da Karlberg e Priolisi, che definivano il «tasso o rischio di morire in utero a una data età gestazionale».²⁴

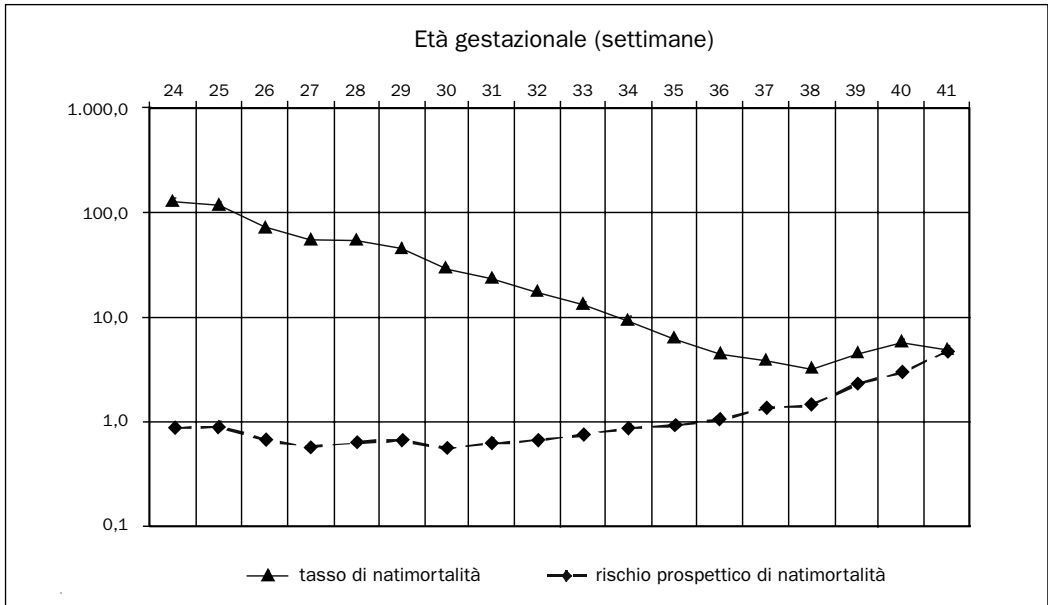
Utilizzando i dati di uno studio condotto negli USA²⁵ è possibile confrontare (figura 9.6) l'andamento del *rischio istantaneo* (tasso di natimortalità specifico per età gestazionale) e quello del *rischio prospettico di natimortalità*.

Si osserva che mentre il tasso di natimortalità decresce all'aumentare dell'età gestazionale fino alle 38 settimane e mostra un incremento dalla 39^a settimana, il rischio prospettico di natimortalità aumenta a partire dalle 31 settimane di gestazione.

Il tema delle ricadute sul piano clinico del rischio prospettico di natimortalità, in particolare per quanto riguarda la mortalità «non spiegata», sarà affrontato in un successivo paragrafo.

In questo ambito interessa sottolineare che, allorché i nati morti siano associati alle morti neonatali precoci come «morti perinatali», i tassi di mortalità specifici per età gestazionale riflettono un denominatore appropriato per quanto riguarda le morti neonatali precoci, ma inappropriato relativamente ai nati morti.

Se si utilizza il tasso di mortalità specifico per peso neonatale (scelta derivante sovente dall'incertezza relativa al calcolo dell'età gestazionale), è necessario tenere conto che il determinante primario del peso neonatale è rappresentato dalla stessa età gestazionale. La difficoltà maggiore nell'interpretazione dei dati è rappresentata dal fatto che in caso di feti con ritardo di crescita intrauterino (condizione associata a un significativo rischio di natimortalità) il numeratore include molti feti con ritardo di crescita, mentre il denominatore comprende nati vivi, nello stesso range di peso, la maggioranza dei quali sono pretermine di peso appropriato. Tale difficoltà, peraltro, ha portato alcuni autori a chiedersi la reale utilità di «aggiustare»²⁶ i dati di natimortalità e mortalità infantile secondo il peso neonatale.^{27 28} L'aggiustamento per pe-

**Figura 9.6**

Tasso di mortalità specifico per età gestazionale e rischio prospettico di natimortalità

so a rigore dovrebbe riguardare solo la mortalità infantile o neonatale e non la natimortalità. Bisogna però distinguere: una cosa è considerare i tassi specifici per classi di peso (intervento corretto da un punto di vista metodologico), un'altra è standardizzare per distribuzione del peso, operazione che è stata criticata dal punto di vista metodologico perché potrebbe introdurre dei bias dovuti proprio alla diversa forma delle distribuzioni delle popolazioni che si vogliono confrontare. Una revisione delle problematiche connesse alla stima del rischio di morte perinatale è stata condotta da G. Smith.²⁹

Le considerazioni sopraesposte portano alcuni autori¹⁵ alla proposta di analizzare separatamente, nei Paesi sviluppati, la natimortalità e la mortalità neonatale precoce, stante il diverso peso dei fattori eziologici e i problemi associati alla definizione del denominatore allorché si analizzano i dati di mortalità specifici per età gestazionale o peso neonatale.

Condividendo tale proposta sembra utile sottolineare che la stessa non deve in alcun modo costituire un superamento dell'approccio perinatale sviluppatosi, in misura ancora insufficiente, negli ultimi anni. Non vorremmo che una lettura semplicistica della proposta tendesse ad attribuire agli ostetrici la responsabilità dell'analisi della natimortalità e ai neonatologi quella della mortalità neonatale. Un corollario di tale proposta è costituito da una diversa analisi:

- della natimortalità estendendo lo studio anche all'abortività tardiva (ad esempio, dalle 20 settimane di età gestazionale) e studiando il ruolo assunto dai diversi determinanti in relazione alla differente età gestazionale in cui si verifica il decesso;
- della mortalità neonatale, superando, almeno in parte, la distinzione tra precoce e tardiva, stante che i progressi registrati nelle cure intensive neonatali possono ritardare la data del decesso per nati esposti agli stessi determinanti di mortalità.

Le cause e i fattori di rischio associati alla natimortalità

Non è facile, dai dati di letteratura, comprendere quale peso assumano i diversi determinanti di natimortalità.³⁰

Uno studio, condotto in Italia, relativo alla validità della certificazione di natimortalità, evidenzia una sottosegnalazione delle cause, in particolare per quanto riguarda le anomalie congenite e l'asfissia intrapartum e sottolinea l'assoluta necessità, per una corretta classificazione, di poter disporre dei dati derivanti dall'autopsia.³¹ Uno studio, condotto negli USA, evidenzia, analogamente, una scarsa accuratezza dei certificati di morte per anomalie congenite (escluse l'anencefalia e la sindrome di Down) e per le condizioni associate a patologie placentari e del funicolo.³²

Nei Paesi sviluppati la maggior parte dei decessi si verifica prima dell'inizio del travaglio (*ante partum*), mentre marginale risulta la quota dei decessi che avvengono durante il parto (*intrapartum*); questi ultimi costituiscono un importante indicatore della qualità delle cure perinatali al momento del parto e dovrebbero determinare meno del 10% della natimortalità.³ ^{20 33} In questo testo l'analisi delle cause di natimortalità sarà confinata a quelle che caratterizzano l'evento nei Paesi sviluppati.

Una revisione sistematica³⁴ ha identificato i fattori di rischio materni (malattie e altri fattori) che più frequentemente sono associati a un incremento del tasso di natimortalità (tabelle 9.1a-1b).

Per alcuni fattori di rischio si rilevano ampi margini, nel range relativo sia al tasso stimato di natimortalità che alla misura del rischio (odds ratio). Se si tiene conto della prevalenza della condizione si comprende come la frazione attribuibile (i casi di natimortalità evitati se si rimuovesse il fattore di rischio) risulta estremamente diversa per i singoli fattori pur in presenza di valori di rischio relativo analoghi. Se, ad esempio, si prendono in considerazione i disordini della tiroide, la frazione attribuibile* risulta compresa tra 0,2% e 3,9%, mentre nel caso dell'ipertensione cronica il suo valore è tra 2,9% e 18,1%. Tale stima dovrebbe naturalmente essere rivalutata considerando, rispetto all'analisi univariata, l'effetto dell'interazione. È questo un punto di particolare rilevanza in quanto non è facile, né del tutto comprensibile, la stima della frazione attribuibile. I singoli fattori di rischio non sono quasi mai presenti uno alla volta, come si evince anche dal fatto che la somma delle loro frequenze è molto superiore rispetto al 20% atteso (vedi tabella 9.1a). Ciò significa che quando i rischi relativi sono molto alti, ciò è verosimilmente dovuto alla contemporanea presenza di altri fattori di rischio. Ne consegue che la rimozione di un solo fattore abbasserà il rischio relativo molto meno di quanto è stimabile solo in base alla sua frequenza.

Se si analizza il contributo che le diverse cause di natimortalità determinano sul totale si rilevano ampie differenze tra le casistiche. Nella tabella 9.2 sono riportati i dati di alcuni tra i maggiori studi della letteratura. Se si analizzano, ad esempio, i dati relativi al ruolo assunto dalle anomalie congenite quale causa di morte si va dal 6% al 15,4%, analogamente per le infezioni dal 2% al 24%.

Analizzando le cause di morte nelle diverse casistiche è necessario tenere conto:

- *Del periodo in cui è stato svolto lo studio.* Importanti mutamenti sono stati registrati negli ultimi decenni nei Paesi sviluppati.³⁹ Ad esempio, l'introduzione dell'immunoprofilassi per

* Assumendo, stante la bassa incidenza dell'evento natimortalità, che l'odds ratio sia sovrapponibile al rischio relativo, si può calcolare la frazione attribuibile come un rapporto: $[\text{prevalenza} \times (\text{rischio relativo} - 1)] / [\text{prevalenza} \times (\text{rischio relativo} - 1) + 1]$.

Tabella 9.1a

Stima dei fattori di rischio materni (malattie) e rischio di natimortalità³⁴

Condizioni	Prevalenza	Tasso stimato di natimortalità	Odds ratio
Tutte le gravidanze		6,4‰	1
Gravidanze a basso rischio	80%	4,0-5,5‰	0,86
Disordini ipertensivi			
ipertensione cronica	6,0-10,0%	6,0-25,0‰	1,5-4,7
ipertensione insorta in gravidanza - lieve	5,8-7,7%	9,0-51,0‰	1,2-4,0
ipertensione insorta in gravidanza - grave	1,3-3,3%	12,0-29,0‰	1,8-4,4
Diabete			
trattato con dieta	2,5-5,0%	6,0-10,0‰	1,2-2,2
trattato con insulina	2,4%	6,0-35,0‰	1,7-7,0
Lupus eritematoso sistemico	<1,0%	40,0-50,0‰	6,0-20,0
Malattie renali	<1,0%	15,0-200,0‰	2,2-30,0
Malattie tiroide	0,2-2,0%	12,0-20,0‰	2,2-3,0
Colestasi gravidica	<0,1%	12,0-30,0‰	1,8-4,4
Obesità (in epoca preconcezionale)			
indice massa corporea 25,0-29,9 kg/m ²	21,0%	12,0-15,0‰	1,9-2,7
indice massa corporea >30,0 kg/m ²	20,0%	13,0-18,0‰	2,1-2,8

Tabella 9.1b

Stima dei fattori di rischio materni (altri fattori) e rischio di natimortalità³⁴

Condizioni	Prevalenza	Tasso stimato di natimortalità	Odds ratio
Tutte le gravidanze		6,4‰	1
Fumo materno (>10 sigarette /die)	10-20%	10,0-15,0‰	1,7-3,0
Bassa scolarità (<12 aa. vs. ≥12 aa.)	30,0%	10,0-13,0‰	1,6-2,0
Precedente nato con difetto crescita intrauterina	6,7%	12,0-30,0‰	2,0-4,6
Precedente nato morto	0,5-1,0%	9,0-20,0‰	1,4-3,2
Gravidanza plurima			
gemellare	2,7%	12,0‰	1,0-2,8
triplice	0,14%	34,0‰	2,8-3,7
Età materna avanzata (confronto con <35 aa.)	0,2-2,0%	12,0-20,0‰	2,2-3,0
35-39 anni	15,0-18,0%	11,0-14,0‰	1,8-2,2
≥40 anni	2,0%	11,0-21,0‰	1,8-3,3
Etnia (donne nere versus bianche)	15,0%	12,0-14,0‰	2,0-2,2

l'incompatibilità Rh ha determinato un crollo della natimortalità associata a tale condizione, così come il miglioramento dell'assistenza ostetrica ha comportato la marcata riduzione dei decessi intrapartum.³⁶ Viceversa negli ultimi anni sembra emergere un maggior ruolo dell'età materna avanzata e delle gravidanze plurime (in buona parte associate alla maggiore frequenza di riproduzione assistita) che sarebbero in parte responsabili di una tendenza a un incremento della natimortalità.^{37 40}

Tabella 9.2

Confronto delle principali cause di natimortalità in diverse casistiche

	Bell ³⁵	Petersson ³⁶	Fretts ³⁷	Fretts ³⁷	Fretts ³⁷	CEMACH ³⁸
Paese	Inghilterra	Svezia	Canada	Canada	Canada	Regno Unito
Disegno studio	coorte*	coorte*	coorte*	coorte*	coorte*	survey
Anni	1991-2000	1998-99	1980-88	1980-88	1980-88	2005
Numero nati morti	1.404	188	43	62	48	3.676
Età gestazionale (settimane)	>28	>22	24-27	28-36	≥37	>24
Anomalie congenite	6,0%	10,0%	15,0%	8,1%	6,3%	15,4%
Infezioni	2,2%	24,0%	20,0%	8,1%	2,1%	2,0%
Disturbi ipertensivi	4,9%	5,3%	–	1,6%	2,1%	3,1%
Altre patologie materne	3,4%	2,7%	–	4,8%	7,1%	6,0%
Emorragia antepartum e/o distacco placenta	16,5%	18,6%	15,0%	17,7%	12,5%	8,8%
Ritardo crescita intrauterino o insufficienza placenta	non specificato	21,8%	7,5%	19,4%	14,6%	non specificato
Altre cause	11,2%	8,6%	20,0%	14,5%	15,7	12,7
Percentuale casi «non classificati»	55,8%	9,0%	22,5%	25,8%	39,6%	52,0%

* Si tratta di studi di coorte retrospettivi salvo quello di Petersson che è prospettico.

- *Del disegno dello studio.* Allorché si analizzino dati ricavati da sistemi di sorveglianza che utilizzino certificati di morte è necessario considerare che mentre alcune patologie materne (diabete, ipertensione) o fetali (anencefalia, sindrome di Down) sono riportate in modo sufficientemente accurato, altre condizioni (altre anomalie cromosomiche, patologia placentare e degli annessi) sono caratterizzate da un basso livello di accuratezza.³³ Se viceversa si analizzano studi di coorte, la migliore accuratezza nella definizione della diagnosi è sovente associata alle modeste dimensioni della casistica.
- *Della diversa definizione della natimortalità.* Quanto asserito precedentemente sulla variabilità dell'età gestazionale considerata per la definizione di nato morto (differenziandolo dall'aborto) si ripercuote sul diverso peso delle cause di morte. Le casistiche che prendono in esame la natimortalità precoce (20-27 settimane) riportano, ad esempio, un ruolo maggiore delle infezioni rispetto a quelle che studiano solo la natimortalità tardiva (a partire dalle 28 settimane) in quanto la maggior parte dei decessi per infezione si verifica in età gestazionali molto basse.⁴¹ In particolare i dati di Fretts³⁷ evidenziano un'ampia variabilità della frequenza delle principali cause di morte al variare dell'età gestazionale presa in considerazione.
- *Della classificazione utilizzata.* A seconda della classificazione, nonché del tipo di protocollo diagnostico adottato, varia in modo significativo la quota di «decessi non spiegati». La quota di «non spiegati» è molto più alta nei due studi con numerosità maggiore,^{35 38} probabilmente perché sono stati adoperati sistemi di rilevazione con certificazioni correnti. È questo un punto analizzato specificatamente nei successivi paragrafi.

Un quesito importante è relativo alla possibilità di prevenire una ricorrenza dell'evento.⁴² Il rischio di ricorrenza è stimato da 2 a 10 volte rispetto a una gravidanza esitata in un nato vivo; si osserva un incremento (6 volte) anche nella popolazione a basso rischio.⁴³ L'ampio range è determinato sia dallo scarso numero di studi condotti rispetto a questo quesito, sia dal-

la mancanza di analisi del rischio di ricorrenza specifico per le diverse cause o condizioni associate. Una storia di gravidanza esitata in un nato morto comporta un aumentato rischio, in una futura gravidanza, di: distacco di placenta, parto pretermine e nato di basso peso. Si è evidenziato un basso valore predittivo dei singoli indicatori clinici e laboratoristici (quali anomalie Doppler, anticorpi antifosfolipidi, a-fetoproteina serica, PAPP-A). La difficoltà di individuare quali delle future gravidanze esiteranno in una morte fetale può comportare una inappropriata medicalizzazione (favorita dall'ansia e preoccupazione materna). Per evitare questa tendenza può essere utile garantire un'attenta sorveglianza clinica (ad esempio, nei confronti della possibilità di restrizione della crescita fetale) nonché un supporto relazionale da parte dei professionisti clinici.

Le classificazioni

Esistono oltre trenta classificazioni dei nati morti; quelle maggiormente utilizzate sono quella proposta da Wigglesworth⁴⁴ (integrata con la classificazione ostetrica di Aberdeen⁴⁵ e i fattori di rischio feto-neonatali)⁴⁶ e, più recentemente, quelle proposte da Chan (PSANZ),⁴⁷ Gardosi (ReCoDe)⁴⁸ e Korteweg (Tulip).⁴⁹

L'obiettivo principale di un sistema di classificazione «dovrebbe essere quello di fare luce sugli eventi e fornire informazioni per il trattamento futuro. Il miglioramento delle conoscenze è importante al fine della prognosi, della comunicazione ai genitori e della definizione del piano assistenziale in caso di futura gravidanza. Vi è inoltre la necessità di collegare gli interventi di promozione della salute e di prevenzione dei decessi alle osservazioni cliniche e ai risultati della ricerca epidemiologica».⁵⁰

I criteri proposti per la classificazione dovrebbero:⁵¹

- essere facili da usare da parte dei clinici (ostetrici e pediatri) e degli anatomo-patologi (con competenze fetali), attraverso l'utilizzo di definizioni uniformi non soggette a interpretazioni non univoche;
- garantire un buon livello di accordo clinico (bassa variabilità tra gli osservatori);
- consentire l'utilizzo di sub-classificazioni;
- essere basati su fattori clinici e segni autoptici (compresa l'istologia della placenta);
- essere in grado di individuare l'eventuale fattore eziologico (il fattore che ha innescato la catena di eventi che ha portato al decesso) e/o i principali fattori patogenetici (i determinanti che entrano nella rete causale che porta al decesso);
- essere adeguati sia per quanto riguarda i casi di natimortalità che di mortalità neonatale;
- garantire un'elevata percentuale di classificazione dei casi e, conseguentemente, una bassa frequenza di morti «non spiegate» (un volta effettuati gli accertamenti necessari).

Utilizzando tali criteri è stato effettuato un confronto tra le principali classificazioni (tabella 9.3).⁵² Si può rilevare:

- l'ampia eterogeneità nel numero di categorie utilizzate : maggiori (da 6 a 37) e totali (da 12 a 118);
- la mancanza di una guida che sia di ausilio a un'univoca interpretazione delle definizioni proposte fa sì che solo in due casi (PSANZ e Tulip) la concordanza (accordo clinico) risulti eccellente;
- solo in tre classificazioni (PSANZ, ReCoDe e Tulip) vengono utilizzati anche fattori relativi a patologie placentari;

Tabella 9.3
Confronto tra le principali classificazioni secondo i criteri di de Galan-Rosen^{50 51}

	Wigglesworth ⁴⁴	Aberdeen ⁴⁵	PSANZ ⁴⁷	ReCoDe ⁴⁸	Tulip ⁴⁹
Paese	Regno Unito	Regno Unito	Australia	Regno Unito	Olanda
Popolazione	nati morti decessi neonatali	nati morti decessi neonatali	nati morti (20 sett.) decessi neonatali	nati morti	nati morti (16 sett.) decessi l'anno
Fattori	materni, fetali	materni, fetali	materni, fetali, poche patologie placenta	materni, fetali, alcune patologie placenta	materni, fetali, alcune patologie placenta
Obiettivi	identificare le cause di morte perinatale per migliorare le conoscenze a fini preventivi (scopo preventivo)	identificare i fattori che probabilmente innescano la catena di eventi che portano al decesso (scopo preventivo)	identificare i fattori che probabilmente innescano la catena di eventi che portano al decesso (scopo preventivo)	identificare le condizioni rilevanti al momento del decesso: che cosa è successo di sbagliato, non perché (scopo di sanità pubblica, insegnamento e counselling)	identificare le cause sottostanti e il meccanismo del decesso (scopo preventivo e di counselling)
Validità e facilità di utilizzo					
• Categorie maggiori	9	8	11	37	6
• Categorie totali	12	22	118	39	42
• Gerarchia	sì	sì	nella maggior parte	sì	«non strettamente» sì
• Guida alla definizione	no/minima	no/minima	sì	minima	sì
• Concordeza	debole	buona	eccellente	?	eccellente
Include categorie per					
• Ritardo crescita fetale	no	no	sì	sì	no
• Decesso antepartum non spiegato	sì	parzialmente incluso	sì	sì	parzialmente incluso
• Inclassificabile	sì	sì	parziale	sì	sì
• Condizioni associate	no	no	sì	sì	no
• Decesso intrapartum	sì	no	sì	sì	no

- solo in due classificazioni (PSANZ e ReCoDe) viene preso in esame in modo esplicito il ritardo di crescita fetale,
- solo in tre classificazioni (Wigglesworth, PSANZ e ReCoDe) si analizzano i casi di decesso intrapartum.

Analizzando gli obiettivi delle diverse classificazioni si evidenzia come in due di esse (Aberdeen e PSANZ) si privilegi «l'identificazione dei fattori che hanno innescato la catena di

eventi», in una (Wigglesworth) «le cause di morte» analogamente a quanto proposto dalla Tulip, che tuttavia aggiunge «il meccanismo del decesso» mentre nel caso della ReCoDe si punta l'attenzione sulle «condizioni rilevanti al momento del decesso».

La differenza degli obiettivi tra le diverse classificazioni è il risultato di una difficoltà ad analizzare la rete causale che determina il decesso. J.F. Frøen sottolinea che:

- la *tappa finale* della maggior parte dei diversi meccanismi patogenetici che portano al decesso fetale è rappresentata dal danno ipossico-ischemico cerebrale. È evidente che tale evento non può essere assunto e codificato come causa di morte né allorché viene evidenziato, in quanto esito comune a diverse patologie, né allorché venga escluso (per mancanza di autopsia);
- i *comuni meccanismi* che portano al decesso non sono utilizzabili quali categorie per classificare la causa di morte. La maggior parte delle patologie che portano al decesso in utero comporta la presenza di una delle tre condizioni che i patologi riconoscono come causa di morte: l'asfissia, lo shock e l'ipossia cronica/acidemia. Uno di questi tre segni sarà presente nella maggior parte dei casi e, con l'eccezione dell'asfissia intrapartum, risulta troppo aspecifico per essere utilizzato come causa di morte.
- l'individuazione dei *fattori di rischio* non risulta utilizzabile ai fini della classificazione dei decessi.

Stante la differenza degli obiettivi alcune difficoltà sono comuni a quasi tutte le classificazioni proposte:

- *Distinguere i fattori eziologici, le condizioni di rischio e la patogenesi.*
La difficoltà a operare tale distinzione può essere resa evidente con un esempio. La classificazione utilizzata dall'indagine confidenziale del Regno Unito (CEMACH),³⁸ che contempla l'integrazione tra le proposte di Wigglesworth e Aberdeen, è caratterizzata da un elevato numero di decessi «non spiegati» (52%). Tale frequenza si riduce sensibilmente (15,2%) se si adotta la classificazione proposta da Gardosi (ReCoDe)⁴⁷ che tuttavia inquadra la maggior parte di tali decessi nella categoria «restrizione della crescita fetale», condizione che costituisce un elemento patogenetico ascrivibile a diverse eziologie. Se si analizza nel dettaglio la classificazione ReCoDe si verifica come alcune delle categorie siano ascrivibili a fattori eziologici, altre a meccanismi patogenetici, mentre vi sono alcune condizioni che possono appartenere all'una o all'altra categoria (tabella 9.4). Per quanto riguarda quest'ultima tipologia si prenda ad esempio il distacco intempestivo di placenta: può costituire il meccanismo patogenetico della rete causale tra quadro ipertensivo materno e decesso fetale o avvenire senza apparente fattore causale a monte e, in questo caso, essere considerato come fattore eziologico. Analoghe considerazioni possono essere svolte se si analizza la classificazione Tulip che, accanto a categorie eziologiche (anomalie congenite, infezioni), ne comprende altre (patologie placentari, prematurità o immaturità) che assai sovente descrivono meccanismi patogenetici.
- *Definire correttamente la classificazione degli eventi in base alla rete causale.*
Si è già sottolineato come solo due proposte (PSANZ e Tulip) forniscano una guida esplicita alla classificazione.
Definire la causa non è semplice: l'esistenza di un diabete materno in un nato morto non è di per sé sufficiente a indicare lo stesso come causa del decesso. Quali erano i valori di emoglobina glicosilata (se si conoscono) all'inizio della gravidanza? Quale l'esito dei controlli

Tabella 9.4

Classificazione ReCoDe: distinzione tra fattori eziologici e patogenetici

Fattori eziologici	Fattori patogenetici	Da definire
Feto		
Anomalie congenite letali	Restrizione crescita fetale	
Infezioni (croniche e acute)	Idrope non immune	
Isoimmunizzazione		
Trasfusione feto-fetale*		
Cordone ombelicale		
Prolasso di cordone		
Costrizione severa (nodi/giri)		
Inserzione velamentosa		
Placenta		
Placenta praevia		Distacco di placenta
Vasa praevia		Altre insufficienze**
Liquido amniotico		
	Corionamniosite	
	Oligoidramnios severo	
	Polidramnios severo	
Utero		
		Rottura utero
		Anomalie uterine
Madre		
Diabete		Cattivo uso di farmaci
Malattie tiroide		
Ipertensione essenziale		
Ipertensione in gravidanza		
Lupus o sindrome antifosfolipidi		
Colestasi		
Intrapartum		
	Asfissia	
	Trauma alla nascita	
Trauma		
Esterno		
Iatrogenico		

* <10° centile (customized weight for gestational age).

** Diagnosi istologica.

effettuati in gravidanza? Quale l'incremento ponderale? Quali le caratteristiche fetali (macroscopia, restrizione della crescita fetale)? Quali le lesioni placentari (specifiche o compatibili con patologia diabetica, aspecifiche, assenti)? Prima di ascrivere il decesso alla presenza di diabete materno è necessario un audit clinico che consenta di individuare il *complesso causale sufficiente* attraverso la verifica delle diverse *componenti causali necessarie*.⁵³

Se vi sono due condizioni concomitanti, entrambe prese in considerazione dalla classificazione, quale delle due viene codificata come causa di morte? Quanto sono uniformi i criteri di prioritarizzazione? Le due condizioni possono essere plausibilmente associate (ipertensione e distacco intempestivo di placenta) o indipendenti (infezione e anomalia congenita letale). Nel primo caso si dovrebbe ascrivere il decesso all'ipertensione e indicare il distacco di placenta quale meccanismo patogenetico. Nel secondo caso la classificazione dovrebbe permettere la codifica di entrambe le condizioni; favorendo l'analisi del possibile ruolo svolto dall'interazione, con un approccio non meramente statistico, ma relativo ai meccanismi fisiopatologici.⁵⁴

Vi è da rilevare che nessuna classificazione registra, accanto alle cause eziologiche e ai meccanismi patogenetici, la presenza o meno dei fattori di rischio associati.

- *Distinguere gli «inclassificabili» dalle «morti non spiegate».*

L'elevato numero di «morti non spiegate» che caratterizza la maggior parte delle classificazioni non permette di rispondere in modo adeguato alla finalità delle stesse: *comprendere le componenti causali al fine di definire gli interventi atti a ridurre la frequenza dell'evento e la sua ricorrenza*. Il termine «morte non spiegata» implica che, dopo aver effettuato gli accertamenti necessari, non si è riusciti a riconoscere né fattori eziologici né patogenetici proposti nella classificazione come causa del decesso. La mancata spiegazione della causa non è, naturalmente, sinonimo di inevitabilità dell'evento.

Nel caso non siano stati effettuati tutti gli accertamenti necessari (compresa una accurata anamnesi) non si dovrebbe utilizzare il termine «morte non spiegata» e si dovrebbe teoricamente codificare quel decesso come «inclassificabile». Assumendo, tuttavia, l'inevitabile incompletezza di tutti i sistemi diagnostici, le morti «inclassificabili» dovrebbero anche essere anche quelle che non trovano collocazione all'interno delle categorie utilizzate dal sistema, anche quando tutte le possibili indagini diagnostiche sono state effettuate. Pertanto, in considerazione proprio dell'incompletezza di tutti i sistemi diagnostici, i termini «non spiegata» e «inclassificabile» potrebbero essere sinonimi e quindi esprimere la stessa cosa. Stante quanto detto precedentemente sulla variabilità dell'approccio diagnostico, il rischio di una «misclassificazione» tra le due categorie non è trascurabile.

A fronte di questa complessità è necessario sottolineare che vi sono poche condizioni determinanti un decesso «inevitabile»⁵⁵ (tabella 9.5).

La natimortalità «non spiegata»

Si definisce «morte improvvisa intrauterina non spiegata» (Sudden Intrauterine Unexplained Death, SIUD) il decesso, prima dell'inizio del travaglio, «di un feto di peso ≥ 500 g o di età gestazionale ≥ 22 settimane, che sia inaspettato dal punto di vista anamnestico e in cui l'autopsia fetale e l'esame macroscopico e istologico della placenta, del funicolo e delle membrane non rilevi una attendibile causa di morte».

Sulla base della classificazione utilizzata, la frequenza di morte fetale che non risulti «spiegata» da fattori placentari, materni, ostetrici o fetali varia tra il 15% e il 60% di tutte le morti fetali. Mentre il tasso di natimortalità da cause specifiche (intrapartum, anomalie congenite,

Tabella 9.5
Proposta di cause «definite» di morte

Morte materna	<ul style="list-style-type: none"> • lesioni non intenzionali (tossiche, fisiche) • omicidio; suicidio • complicazioni di cure mediche o chirurgiche • malattie determinanti morte materna in gravidanza
Danno alla nascita	<ul style="list-style-type: none"> • rottura utero • distocia o malpresentazione (con o senza parto vaginale operativo)
Lesioni placentari (escluse infezioni)	<ul style="list-style-type: none"> • lesioni del cordone ombelicale con evidenza clinica o istologica di ostruzione dei vasi ombelicali (prolasso del funicolo, nodi veri con evidenza di compromissione del circolo, strangolamento da funicolo lungo, inserzione velamentosa, neoplasia del cordone) • lesioni che coinvolgono il parenchima placentare (distacco di placenta, depositi di trombi o fibrina intraparenchimali coinvolgenti l'intero parenchima, infarto totale del parenchima, neoplasie o lesioni di sviluppo coinvolgenti l'intero parenchima quali la displasia mesenchimale o le malformazioni artero-venose)
Complicazioni in gravidanza multipla	<ul style="list-style-type: none"> • trasfusione feto-fetale (in stadio avanzato) • sequenza TRAP (twin reversed arterial perfusion) • strangolamento determinato da aggrovigliamento del funicolo (gravidanza monocorionica-monoamniotica)
Condizioni di sviluppo congenite letali	<ul style="list-style-type: none"> • aneuploidia fetale (cromosoma 19, mosaico trisomia 19, tetraploidia 92XXXX, 92XXYY, triploidia 69XXX, 69XXY) • displasia ossea con costrizione toracica e evidenza di compromissione emodinamica (acondrogenesi; displasia toracica asfissiante; camptomelia, intestino corto, rene o fegato policistici, polisplenia; sequenza condrodiplosia; ipocondrogenesi, osteogenesi imperfecta tipo IIa; sindrome coste brevi-polidattilia; multipla letale pterygium syndrome)
Infezioni	<ul style="list-style-type: none"> • infezione feto-placentare cronica (sifilide, rosolia, toxoplasmosi, Cytomegalovirus) • infezione feto-placentare acuta (Herpes simplex, varicella, Cytomegalovirus)

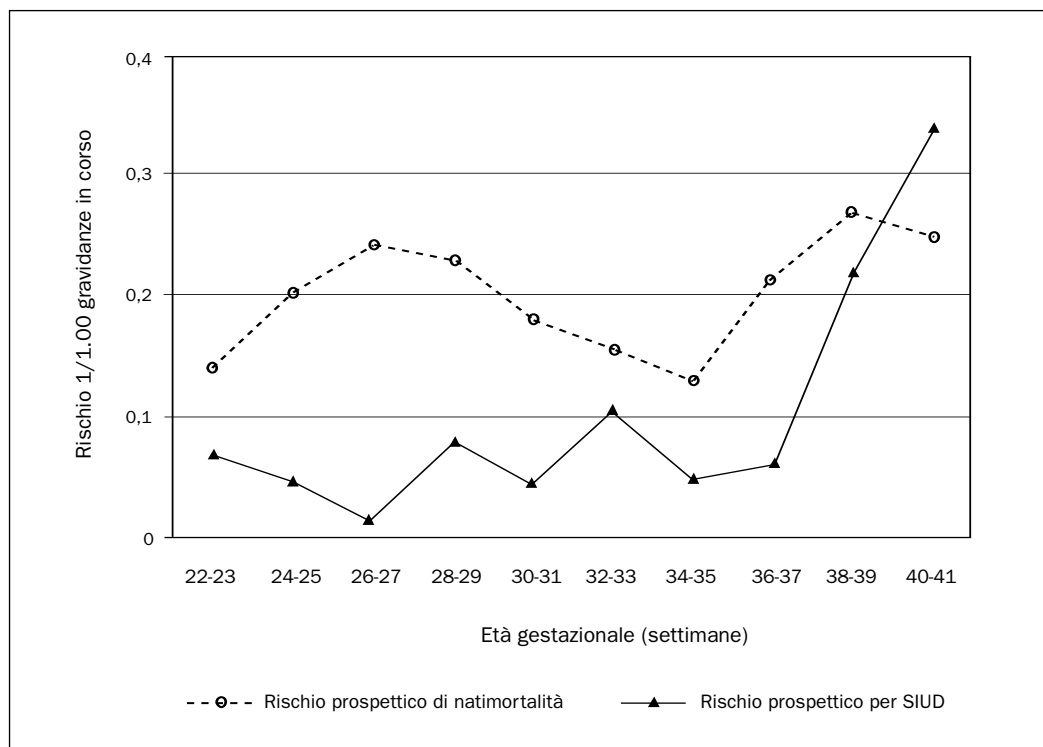
Modificato da: Silver et al.⁵⁵

emorragia antepartum e pre-eclampsia) si è ridotto negli anni, il tasso di natimortalità «non spiegata» è rimasto sostanzialmente invariato⁵⁶ e si osserva un aumento dei casi di SIUD a partire dalle 37 settimane di età gestazionale.^{23 57}

Nella figura 9.7 è riportato l'andamento del rischio prospettico di natimortalità per cause definite (linea tratteggiata) e per SIUD (da Frøen,⁵⁸ modificato); ciò evidenzia la difficoltà a identificare la causa dei decessi che si verificano nelle ultime settimane di gestazione.

Nella tabella 9.6 è riportata una serie di fattori materni che, più frequentemente, sono associati a tale condizione (dopo regressione logistica multipla).^{57 59}

In entrambi gli studi il calcolo del rischio è stato effettuato confrontando i dati dei feti con SIUD ai nati vivi. Se il confronto viene svolto rispetto ai nati morti per i quali è stata identificata la causa non si evidenzia alcun fattore di rischio che raggiunga la significatività statistica.

**Figura 9.7**

Andamento rischio di natimortalità per età gestazionale: confronto mortalità per cause specifiche e mortalità «non spiegata»

Tabella 9.6

Fattori materni associati a «morte improvvisa intrauterina non spiegata»

	Huang ⁵⁷	Froen ⁵⁹
Età materna avanzata	OR 3,7* (IC 95%: 1,3-10,6)	OR 5,1** (IC 95%: 1,3-19,7)
Bassa scolarità materna	OR 2,5 (IC 95%: 1,1-5,5)	OR 3,7 (IC 95%: 1,5-9,8)
Obesità materna	OR 2,9 (IC 95%: 1,9-4,7)	OR 2,4 (IC 95%: 1,1-5,3)
Fumo materno	—	OR 3,1*** (IC 95%: 1,2-8,1)

* Età ≥40 anni.

** Età ≥35 anni.

*** >10 sigarette/die.

Tale osservazione fa ipotizzare che le condizioni di rischio materne rilevate siano associate a una maggiore frequenza di morte endouterina, ma non siano in grado di distinguere la popolazione con causa nota del decesso da quella in cui la stessa non è stata identificata.

La precedente storia ostetrica può determinare un aumentato rischio di natimortalità; in particolare se la prima gravidanza è stata caratterizzata da pre-eclampsia e nascita pretermine di un bambino di basso peso per l'età gestazionale;^{60 61} mentre un precedente parto cesareo non sembra associato a un aumento del rischio.⁶²

In uno studio⁶³ che confronta i dati di 76 casi di SIUD (circa il 25% dei 291 decessi antepartum) con 582 controlli (nati vivi singoli; analisi multivariata) il ritardo di crescita intrauterino (IUGR) costituisce un importante fattore di rischio associato alla SIUD (OR 7,02; IC 95%: 3,3-15,1; tabella 9.7). Se si analizzano separatamente i casi di SIUD secondo la presenza o meno di IUGR si evidenzia che il maggiore fattore di rischio associato alla popolazione con SIUD e IUGR è rappresentato dal fumo materno (OR 4,19; IC 95%: 1,7-10,2), che quindi costituirebbe un fattore di rischio per la SIUD indipendentemente dal riconosciuto ruolo nel favorire il ritardo di crescita.

Allorché si affronta il tema del ritardo di crescita intrauterino è necessario tenere conto che:

- vi sono problemi per quanto riguarda l'esatto calcolo della età gestazionale;
- il termine non è sinonimo di nato di basso peso per l'età gestazionale;
- la macerazione del feto può rendere difficile una valutazione della condizione dopo la sua espulsione.

È necessario sottolineare che il ritardo di crescita intrauterino costituisce un insieme di due condizioni: IUGR simmetrico (condizione rara, a esordio precoce; per lo più associata a infezioni, anomalie cromosomiche o genetiche, teratogeni) e IUGR asimmetrico (condizione più comune, a esordio nel III trimestre, per lo più associata a insufficienza utero-placentare, malattie croniche e fumo materno, gravidanza plurima). Per cercare di distinguere l'iposvilup-

Tabella 9.7

Fattori di rischio associati a «morte improvvisa intrauterina non spiegata» secondo la presenza o meno di «ritardo di crescita intrauterino» (analisi multivariata)

	SIUD vs. controlli	SIUD con IUGR vs. controlli	SIUD senza IUGR vs. controlli
Ritardo di crescita intrauterino*	OR 7,02 (IC 95%: 3,3-15,1)	—	—
Età materna (≥35 aa.)	OR 4,10 (IC 95%: 1,0-16,5)	—	OR 8,38 (IC 95%: 1,7-42,6)
Fumo materno (>10 sig/die)	OR 1,25 (IC 95%: 0,4-3,6)	OR 4,19 (IC 95%: 1,7-10,2)	OR 0,99 (IC 95%: 0,2-4,0)
Indice massa corporea (>25)	OR 4,74 (IC 95%: 1,7-10,2)	OR 2,77 (IC 95%: 1,0-7,1)	OR 5,77 (IC 95%: 2,0-16,7)
Scolarità materna (<10 aa)	OR 3,45 (IC 95%: 1,3-9,6)	—	OR 4,50 (IC 95%: 1,3-15,5)

* IUGR definito come crescita <10° centile da standard personalizzati (customised)

po costituzionale dal ritardo di crescita patologico è stato proposto l'utilizzo di carte di crescita intrauterina personalizzate (customised)* nelle quali il calcolo del peso standard per l'età gestazionale viene aggiustato per variabili fisiologiche quali altezza e peso materno (pregestazionale), parità e gruppo etnico.⁶⁴ L'efficacia di tali carte è oggetto di dibattito in quanto alcuni autori sostengono che esse determinano artefatti; l'associazione tra i nati IUGR, definiti tali attraverso l'utilizzo delle carte, e gli esiti negativi della gravidanza, sarebbe determinata in parte dall'inclusione di un maggior numero di nati pretermine.⁶⁵⁻⁶⁷

Come affermato precedentemente, vi è un aumentato rischio di «morte non spiegata» nella seconda metà del terzo trimestre di gravidanza (con la metà dei casi a partire dalle 38 settimane).^{55 68} Ciò ha comportato lo sviluppo di una serie di interventi aventi lo scopo di identificare precocemente i casi «a rischio».

L'utilizzo di marker (quali la plasma proteina A, l'alfa-fetoproteina e i fattori angiogenici)^{69 70} o della velocimetria Doppler,⁷¹ pur costituendo utili esami per la definizione del ritardo di crescita patologico, non riesce a garantire la predizione del decesso fetale.⁷²⁻⁷⁴

Analogamente un rapporto di *technology assessment* non evidenzia, nelle gravidanze post-termine sottoposte ai test (Non Stress TEST, Contraction Stress Test, misure del liquido amniotico, profilo biofisico e determinazione Doppler del flusso ombelicale o cerebrale), una riduzione della mortalità perinatale.⁷⁵

A fronte di questi limiti è comunque dimostrato che un'appropriata identificazione e assistenza dei feti con restrizione della crescita è in grado di ridurre il rischio di morte fetale.^{76 77}

Per le donne di età uguale o superiore ai 35 anni, una strategia di sorveglianza del benessere fetale a partire dalle 37 settimane (fino a 40⁺⁶) potrebbe ridurre il numero di morti fetali non spiegate (a partire dalle 41 settimane il parto dovrebbe essere indotto).⁷⁸ Si è utilizzato il condizionale in quanto piani assistenziali che prevedono una stretta sorveglianza del benessere fetale⁷⁹ si sono rivelati inefficaci, ad esempio, nel prevenire i decessi «non spiegati» nei gemelli di gravidanze monocorioniche che sono notoriamente associate a un aumentato rischio di mortalità perinatale.^{80 81}

Nell'ambito dell'assistenza un ruolo controverso assume il controllo dei movimenti fetali da parte della madre. Stante che in circa il 50% dei casi si osserva una riduzione dei movimenti fetali nelle ore antecedenti la diagnosi di decesso, è stato suggerito lo screening dei movimenti fetali, da parte della donna, per prevenire la morte endouterina;⁸² una revisione sistematica non ha confermato l'efficacia dell'intervento in quanto non vi sono studi clinici controllati randomizzati che abbiano confrontato gli esiti (in termini di natimortalità) tra donne sottoposte o meno allo screening.⁸³

Il fatto che la SIUD sia più frequente nelle gravidanze a termine ha fatto ipotizzare un continuum con la morte improvvisa del lattante (Sudden Infant Death Syndrome, SIDS).⁸⁴ L'analisi dei fattori di rischio non supporta l'ipotesi che tali sindromi abbiano determinanti simili nelle caratteristiche materne e fetali, rilevabili in epoca prenatale.⁸⁵

Dopo una gravidanza esitata in una morte fetale «non spiegata» il rischio di ricorrenza di natimortalità non è aumentato,^{86 87} anche se aumenta la probabilità di effettuare un parto cesareo anticipando l'epoca di nascita.⁸⁸

* Software disponibile all'indirizzo <http://www.gestation.net>

Protocolli per le indagini diagnostiche

Le difficoltà registrate nel separare le morti «non spiegate» dai decessi «inclassificabili» sono associate alle incertezze relative alla completezza ed esaustività delle indagini diagnostiche; ciò ha determinato la messa a punto di diverse proposte di «protocolli diagnostici».

Un rapporto di *technology assessment*⁸⁹ ha individuato cinque protocolli diagnostici relativi al nato morto (tre sviluppati in Canada,⁹⁰⁻⁹² uno negli USA⁹³ e uno in Australia e Nuova Zelanda).⁹⁴ Questi protocolli presentano alcuni aspetti simili (anamnesi materna, esame del feto, della placenta e funicolo), ma differiscono per quanto riguarda i test raccomandati. Tenendo conto anche di una linea guida pubblicata successivamente (in Canada),⁹⁵ nella tabella 9.8 sono riportati gli accertamenti proposti da tutti i protocolli diagnostici.

Per quanto riguarda l'anamnesi materna e familiare di particolare interesse l'elenco proposto dall'ultima linea-guida canadese:⁹¹

- *storia familiare*: consanguineità, patologie familiari, abortività spontanea ricorrente, embolismo polmonare o tromboembolismo venoso, precedente nato con anomalie congenite o ritardo di sviluppo.
- *malattie materne*: ipertensione, diabete, trombofilia, malattie autoimmuni, epilessia, anemia severa, cardiopatie cianogene, colestasi intraepatica.

Tabella 9.8
Accertamenti condivisi da tutti i protocolli diagnostici relativi al nato morto (Corabian,⁸⁹ modificata)

Anamnesi materna e familiare	Tutti i protocolli raccomandano: <ol style="list-style-type: none"> 1. precedente storia ostetrica 2. valutazione degli accertamenti svolti in epoca prenatale 3. anamnesi familiare materna e paterna In 5 protocolli su 6 è prevista l'anamnesi relativa alla gravidanza in corso
Accertamenti materni	Tutti raccomandano l'esecuzione dello screening della trasfusione feto-materna con Kleihauer-Betke test (5 su 6) La maggior parte dei protocolli (5 su 6) raccomanda l'esecuzione di: <ul style="list-style-type: none"> • amniocentesi • indagini con ultrasuoni • emocromo e piastrine • sierologia sifilide e rosolia • test emoglobina A1C
Esame esterno del cadavere	Tutti i protocolli raccomandano: <ul style="list-style-type: none"> • esame esterno del cadavere • autopsia • fotografia • esame radiologico • biopsia (ago o tessuto) per analisi DNA, studi citogenetica e colture
Esame funicolo e sangue funicolare (o neonato)	Tutti i protocolli raccomandano: <ul style="list-style-type: none"> • esame macroscopico e istopatologia La maggior parte dei protocolli (5 su 6) raccomanda: <ul style="list-style-type: none"> • gruppo sanguigno • emocromo
Esame della placenta	Tutti i protocolli raccomandano: <ul style="list-style-type: none"> • esame macroscopico e istopatologia

- *fattori di rischio*: età materna avanzata, nulliparità, fumo materno, sovrappeso e obesità.

Nella tabella 9.9 sono riportati gli accertamenti non condivisi da tutti i protocolli.

Gli autori del rapporto di *technology assessment*⁹⁰ hanno selezionato dalla letteratura sette studi che valutano il contributo diagnostico dei diversi accertamenti in caso di nato morto. Gli studi sono osservazionali (cinque retrospettivi e due prospettici), sono condotti in Europa (cinque) e USA (due) e presentano limiti metodologici. Nessuno di essi effettua la comparazione tra diversi protocolli; essi effettuano la comparazione tra le diagnosi basate su dati clinici (più o meno associati a quelli autoptici) versus le diagnosi poste attraverso l'indagine autoptica e l'esame della placenta. Gli autori evidenziano ampie variazioni allorché si valuta la potenzialità diagnostica dei diversi esami:

- l'*autopsia* risulta diagnostica nel 10,2-38,0% dei casi; confermativa di diagnosi nel 28,6-89,0% e fornisce informazioni aggiuntive nel 3,9-24,3%;
- l'*esame della placenta* risulta diagnostico nel 10,2-38,0% dei casi; confermativo nel 75% e fornisce informazioni aggiuntive nel 22,7-46,3%.
- non risulta chiaro il valore degli altri accertamenti proposti nei diversi protocolli diagnostici.

Si conferma quanto segnalato da una serie di studi, anche successivi al rapporto stesso, sul ruolo fondamentale che assumono l'autopsia e l'esame della placenta.⁹⁷⁻¹⁰² Un rilevante contributo alla natimortalità è determinato da una disfunzione placentare (si pensi solo al ruolo della restrizione di crescita fetale); comprendere meglio la fisiopatologia placentare potrebbe determinare la possibilità di individuare precocemente i casi a rischio di morte fetale.³⁹

L'esame della placenta non sempre viene effettuato¹⁰³ e si osserva un declino nella frequenza di esecuzione dell'autopsia per l'opposizione dei genitori o, in minor misura, perché si ritiene che la causa di morte sia evidente e non necessita di conferme.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Allorché non si ottenga l'autorizzazione a effettuare l'autopsia è possibile investigare la causa di morte integrando¹⁰⁷ l'esecuzione di biopsie tissutali e analisi dei liquidi organici con un più ampio ricorso alla diagnostica per immagini (radiografia senza o con contrasto, studio con ultrasuoni), in particolare con l'impiego della risonanza magnetica, che potrebbe comportare vantaggi anche se impiegata come indagine complementare all'autopsia.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Un problema non secondario è costituito dalla concordanza diagnostica delle indagini autoptiche e placentari. Un audit condotto tra gli anatomo-patologi con competenze perinatali del Regno Unito evidenzia che il referto autoptico è insoddisfacente nel 39% dei casi e l'istologia è inadeguata nel 50%; le considerazioni interpretative o i commenti risultano inadeguati nel 57% dei casi.¹¹¹

Nel caso dell'indagine placentare la concordanza diagnostica risulta maggiore quando si evidenzino segni istologici di infiammazione/infezione rispetto a quelli determinati da un'ipoperfusione placentare.¹¹²

L'impossibilità di determinare quale sia il contributo specifico degli altri accertamenti risente dell'insufficiente esplicitazione dei criteri con i quali essi vengono proposti nel singolo caso.

L'effettuazione di un'approfondita indagine in caso di nato morto ha rilevanti conseguenze sul piano dell'analisi del rischio di ricorrenza, dell'assistenza preconcezionale in caso di futura gravidanza (in termini di diagnosi e terapia); un'analisi, condotta nell'ambito del Wisconsin Stillbirth Service Program, stima in circa \$ 1.450 il costo di una valutazione completa del caso.¹¹³

Tabella 9.9

Accertamenti proposti da uno o più protocolli

	BCRCP ⁹¹	AMA ⁹⁰	CPSM ⁹²	WiSP ⁹³	PSANZ ⁹⁴	MFMC ⁹⁵
Accertamenti materni						
Gruppo sanguigno	F	F			F	F
Fattore Rh		F	F		F	
Test di Coombs	F	F	F		F	
Elettroforesi Hb		A				A
Accertamenti per trombofilia	A			A	A/F	A
Tempo protrombina/tromboplastina			F			
Screening Ag leucociti			F			
Screening Ab piastrine specifici			F			A
Sierologia Parvovirus B19	A	F	F		F	F
Sierologia Cytomegalovirus	A	F	F		F	F
Sierologia Toxoplasma Gondii	A	F	F		F	F
Sierologia Herpes simplex			F			F
Sierologia HIV	A	A	F			
Test tubercolina o Mantoux	A	A	A			
Emocoltura	A	F	F			
Coltura feci			A			
Culture vaginali per aerobi/anaerobi	A		A		F	
Test tolleranza glucosio					A	
Sierologia patologia autoimmune	A	A	F	A	A/F	
Studio funzione tiroidea		A				
Studio funzione epatica					F	
Studio funzione renale					F	
Studio coagulopatia (DIC)						A
Esame del feto						
Tamponi di superficie (naso, orecchio)					F	
Indagine US e RMN					A	
Esame funicolo e sangue funicolare (o neonato)						
Esami colturali	A	F	F		F	
Citogenetica	A	A	A	F	F	F
Sierologia sifilide		F	F		F	
IgG e IGM Parvovirus B19		F	F		F	
Cytomegalovirus		F	F		F	
Toxoplasmosis		F	F		F	
Herpes simplex			F			
Fattore Rh					F	
Screening anticorpi (test di Coombs)	F	F	F		F	
Conteggio globuli rossi nucleati					F	
Esame della placenta						
Citogenetica	A	A	A	F	F	F
Esami colturali	A	A	F		F	F

F: esame fondamentale; A: esame addizionale

Una risposta alla complessità: l'audit clinico perinatale

La raccolta dei dati relativi alle morti fetali risente della complessità diagnostica esplicitata nei precedenti paragrafi; la semplice registrazione degli eventi nelle statistiche correnti non è in grado di fornire sufficienti elementi di conoscenza del fenomeno e comporta un importante rischio di misclassificazione.¹¹⁴⁻¹¹⁶ A fronte delle difficoltà metodologiche che caratterizzano lo studio della morte fetale¹¹⁷ può essere utile ricorrere all'audit clinico.

Per audit clinico si intende una «metodologia di valutazione che permette, attraverso l'impiego di determinati criteri, di confrontare le procedure assistenziali a degli standard riconosciuti, allo scopo di misurare la qualità di queste procedure e dei risultati dell'assistenza, con l'obiettivo di migliorarli».¹¹⁸

L'audit clinico include due processi complementari: la revisione di procedure assistenziali in casi di predefinito esito sfavorevole, conosciuto come *evento sentinella*, e la revisione di specifiche prestazioni assistenziali, definito come *topic audit*. Eventi sentinella sono quelle condizioni in cui il verificarsi di un singolo caso di malattia o disabilità o una singola morte prematura giustifichi la domanda: «Perché è accaduto?». ¹¹⁹ Nel *topic audit*¹²⁰ la pratica attuale viene confrontata con la (migliore) pratica standard, basata su prove di efficacia desunte dalla ricerca scientifica o su consenso di esperti; l'assistenza viene quindi valutata in rapporto a un *punto di riferimento*, stabilito in modo *esplicito* sulla base delle prove di efficacia disponibili.¹²¹

L'audit relativo alla mortalità perinatale può essere svolto a tre livelli, non mutuamente esclusivi: la semplice registrazione del numero dei morti, la classificazione delle cause di morte e l'individuazione dei possibili fattori evitabili o di cure sub-ottimali.¹²² La raccolta dei dati non costituisce di per sé un'attività di audit, è necessaria una discussione degli stessi utilizzando standard di riferimento e tale analisi deve prevedere una metodologia in grado di innescare il «ciclo dell'audit», ovvero l'identificazione degli interventi in grado di migliorare la qualità assistenziale.

Le difficoltà nel condurre un audit relativo alla natimortalità possono essere determinate da:

- insufficienti elementi di conoscenza (incompletezza dell'anamnesi e degli accertamenti effettuati, insufficienti competenze specifiche dei professionisti coinvolti);
- mancanza degli standard di riferimento. La rarità di alcune condizioni non permette sempre di poter confrontarsi con la migliore pratica clinica; ciò comporta importanti problemi di riproducibilità e validità allorché si vogliano individuare i fattori evitabili.¹²³

Uno dei più importanti sistemi di rilevazione dei decessi in epoca perinatale, la *Confidential Enquiry into Maternal and Child Health* (<http://www.cemach.org.uk>), prevede la raccolta dati da parte di referenti locali (nei singoli punti nascita) e l'elaborazione e l'analisi a livello regionale da parte di un gruppo multidisciplinare (presenza di ginecologo, ostetrica, pediatra, anatomo-patologo, medico di medicina generale e altri professionisti che possono essere coinvolti).

Il gruppo multidisciplinare, oltre a classificare i casi (Wigglesworth-Aberdeen), esprime un giudizio sulla qualità dell'assistenza fornita (secondo lo schema riportato nella tabella 9.10).

Una dettagliata analisi di tali giudizi è riportata in una delle indagini *ad hoc*¹²⁴ che accompagnano solitamente il Report annuale della mortalità perinatale, relativa a 422 nati morti. Nella tabella 9.11 sono riportati i fattori assistenziali, rilevati dal panel di esperti, più frequentemente associati a inappropriata.

Un'impostazione analoga, con audit a livello regionale, è quella proposta dal gruppo di lavoro della Società perinatale dell'Australia e Nuova Zelanda,¹²⁵ che ha redatto delle linee-gui-

Tabella 9.10

Qualità dell'assistenza in caso di nato morto

Grado 0	Assistenza adeguata
Grado 1	Assistenza non adeguata (suboptimal care), un diverso trattamento non avrebbe influenzato gli esiti
Grado 2	Assistenza non adeguata (suboptimal care), un diverso trattamento avrebbe potuto determinare un differente esito
Grado 3	Assistenza non adeguata (suboptimal care), un diverso trattamento avrebbe determinato ragionevolmente un differente esito

Tabella 9.11

Fattori di inappropriatezza assistenziale (suboptimal care) più frequentemente rilevati dal panel¹²³

Natura dell'inappropriatezza nell'assistenza	N. commenti
Riconoscimento del rischio	
• mancato riconoscimento dell'alto rischio al momento della presa in carico	30
Crescita fetale	
• inadeguato monitoraggio della crescita fetale	33
• difetto nel riconoscere la restrizione della crescita fetale	16
• difetto degli interventi in caso di restrizione della crescita fetale	19
Movimenti fetali	
• difetto degli interventi in caso di riduzione dei movimenti fetali	21
• mancata spiegazione alla donna dell'importanza dei cambiamenti dei movimenti fetali	19
• riduzione dei movimenti fetali riferiti dalla donna solo dopo il parto	29
Gestione clinica	
• difetto degli interventi in situazioni/anamnesi ad alto rischio	60
• difetto degli interventi rispetto a ipertensione/proteinuria	30
• mancata definizione del piano di assistenza	19
• difetto degli interventi rispetto ad alterazioni cardiotocografiche prenatali	13
• difetto nel prescrivere o ripetere un test di tolleranza al glucosio	13
• inadeguata assistenza a donna diabetica	14
• inappropriato coinvolgimento dello staff nel piano assistenziale	28
Comunicazione	
• scarsa documentazione	62
• scarsa comunicazione orale o scritta	33
Stili di vita	
• madre fumatrice	23
• scarsa frequenza della donna ai controlli previsti in gravidanza	16
Post-partum	
• inadeguatezza dello screening dopo la morte fetale	11
• post-mortem: mancato invio dei campioni, problemi di qualità	66
• supporto al lutto	7

da relative all'audit della mortalità perinatale.⁹² A differenza dell'esperienza del Regno Unito, in questo caso vi è una formalizzazione del gruppo di lavoro multidisciplinare che svolge l'audit nei singoli punti nascita (che se di piccole dimensioni possono essere associati). La riproducibilità delle classificazioni e, soprattutto, l'identificazione degli elementi di inappropriatezza diagnostica può migliorare se ai diversi gruppi multidisciplinari vengono forniti gli standard assistenziali. Uno studio che valuta la riproducibilità dell'audit su tre aree specifiche: valutazione della modalità di accettazione al momento del ricovero, riconoscimento dell'«incidente» e modalità del parto, evidenzia una buona riproducibilità nel giudizio tra un panel di professionisti che operano a livello locale e due panel esterni, quando siano ben definiti gli standard di riferimento.¹²⁶

Per quanto riguarda la potenzialità dell'audit nel rilevare l'appropriatezza assistenziale si segnalano tre studi:

- un audit condotto in 10 regioni europee,¹²⁷ con alcuni limiti metodologici,¹²⁰ evidenzia rilevanti variazioni nell'appropriatezza dell'assistenza (suboptimal care) nei diversi Paesi, con un'associazione inversa tra livello dell'assistenza e tassi di mortalità perinatale. Tra i fattori più frequenti di inappropriatezza un importante ruolo assume il mancato riconoscimento della restrizione della crescita fetale;
- un audit retrospettivo, condotto in Norvegia,¹²⁸ ha rilevato una maggiore frequenza di inappropriatezza assistenziale nelle donne nate in Paesi «non occidentali» (Europa dell'Est, Asia, Africa, Centro e Sud America, Turchia), in particolare per quanto riguarda gli interventi rivolti a casi con condizioni fetali «non rassicuranti» e all'assistenza al travaglio.

Tra l'inappropriatezza assistenziale un ruolo particolare è assunto dalle modalità e dall'efficacia del processo comunicativo. Una revisione della letteratura¹²⁹ identifica undici studi nei quali un difetto di comunicazione tra professionisti viene rilevato come possibile fattore di assistenza inappropriata; nei tre studi che riportavano il numero di casi la frequenza dei difetti di comunicazione è tra il 24-29% dei casi.

Per quanto riguarda l'efficacia dell'audit (e feedback) nel ridurre la mortalità perinatale una revisione sistematica¹²¹ non ha individuato studi clinici randomizzati. Nonostante ciò è da sottolineare come l'audit possa contribuire a migliorare la prassi assistenziale.¹³⁰ In uno studio¹³¹ effettuato nell'ambito della *Confidential Enquiry into Maternal and Child Health* sono stati analizzati i cambiamenti registrati nell'appropriatezza dell'assistenza intrapartum dopo gli interventi decisi sulla base dell'audit. Nella linea di base dell'audit la frequenza di assistenza inappropriata era del 74% (gradi 2 e 3 della tabella 9.10), ridotta nei periodi successivi (cadenza circa annuale) al 23%, 27%, 27%, 32% fino al 9%.

A fronte di un evento relativamente raro e di elevata complessità, quale quello della natalità, sembra evidente la necessità di utilizzare entrambe le modalità di audit:

- *l'audit dell'evento sentinella*: il gruppo multidisciplinare a livello locale, attraverso l'audit sul singolo caso clinico, ha la possibilità di ottimizzare la comunicazione nei confronti della famiglia e, nello stesso tempo, di migliorare la qualità delle informazioni che vengono centralizzate nel *topic audit*.
- *il topic audit*: la rarità delle esposizioni e degli eventi rende necessaria l'analisi cumulativa dei casi rispetto agli standard. I risultati del topic audit sono di fondamentale importanza anche nello svolgimento dell'audit dell'evento sentinella.

BIBLIOGRAFIA

1. Lawson JS, Mayberry P. How can infant and perinatal mortality rates be compared internationally? *World Health Forum* 1994; 15: 85-7.
2. Buitendijk S, Zeitlin J, Cuttini M, Langhoff-Roos J, Bottu J. Indicators of fetal and infant health outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 566-77.
3. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality. Country, Regional and Global Estimates; 2006. URL: http://www.who.int/making_pregnancy_safer/publications/neonatal.pdf
4. Say L, Donner A, Gulmezoglu AM, Taljaard M, Piaggio G. The prevalence of stillbirths: a systematic review. *Reprod Health* 2006; 3: 1.
5. Lack N, Zeitlin J, Krebs L, Kunzel W, Alexander S. Methodological difficulties in the comparison of indicators of perinatal health across Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111: 533-44.
6. Cartledge PH, Stewart JH. Effect of changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. *Lancet* 1995; 346: 486-8.
7. Graafmans WC, Richardus JH, Macfarlane and EuroNatal Working Group. Comparability of published perinatal mortality rates in Western Europe: the quantitative impact of differences in gestational age and birthweight criteria. *BJOG* 2001; 108: 1237-45.
8. Richardus JH, Graafmans WC, Bergsjö P, and EuroNatal Working Group. Suboptimal care and perinatal mortality in ten European regions: methodology and evaluation of an international audit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 267-76.
9. Fenton AC, Field DJ, Mason E, Clarke M. Attitudes to viability of preterm infants and their effect on figures for perinatal mortality. *BMJ* 1990; 300: 434-6.
10. Reuss ML, Gordon HR. Obstetrical judgments of viability and perinatal survival of extremely low birthweight infants. *Am J Public Health* 1995; 85: 362-6.
11. Peerzada JM, Schollin J, Hakansson S. Delivery room decision-making for extremely preterm infants in Sweden. *Pediatrics* 2006; 117: 1988-95.
12. Singh J, Fanaroff J, Andrews B, Caldarelli L, et al. Resuscitation in the «gray zone» of viability: determining physician preferences and predicting infant outcomes. *Pediatrics* 2007; 120: 519-26.
13. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists. Registration of Stillbirths and Certification for Pregnancy Loss Before 24 Weeks of Gestation. Good Practice n° 4. 2005. URL: <http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/goodpractice4.pdf>.
14. Phelan ST, Goldenberg R, Alexander G, Cliver SP. Perinatal mortality and its relationship to the reporting of low-birthweight infants. *Am J Public Health* 1998; 88: 1236-9.
15. Gibson E, Culhane J, Saunders T, Webb D, Greenspan J. Effect of nonviable infants on the infant mortality rate in Philadelphia, 1992. *Am J Public Health* 2000; 90: 1303-6.
16. Lauria L, De Stavola BL. A district-based analysis of stillbirth and infant mortality rates in Italy: 1989-93. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 22-32.
17. Lauria L, Saporito M. Comparison of stillbirth and neonatal mortality in two Italian regions: Lombardia and Campania. *Epidemiol Prev* 2004; 28: 217-24.
18. Astolfi P, Ulizzi L, Zonta LA. Trends in childbearing and stillbirth risk: heterogeneity among Italian regions. *Hum Biol* 2002; 74: 185-96.
19. Astolfi P, Ulizzi L, Zonta LA. Natural selection and reproductive behavior in Italy, 1930-1993. *Hum Biol* 2000; 72: 349-57.
20. Goldenberg RL, McClure EM, Bann CM. The relationship of intrapartum and antepartum stillbirth rates to measures of obstetric care in developed and developing countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 1303-9.
21. Corchia C. L'interpretazione dei risultati. In: Gruppo di lavoro di Epidemiologia pediatrica. Società Italiana di Pediatria. Guida alla raccolta e alla elaborazione di dati perinatali. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1987; 67-80.
22. Kramer MS, Liu S, Luo Z, and Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Analysis of perinatal mortality and its components: time for a change? *Am J Epidemiol* 2002; 156: 493-7.
23. Yudkin PL, Wood L, Redman CW. Risk of unexplained stillbirth at different gestational ages. *Lancet* 1987; 1: 1192-4.
24. Priolisi A. La tabulazione e presentazione dei dati «perinatali». In Gruppo di lavoro di Epidemiologia pediatrica. Società Italiana di Pediatria. Guida alla raccolta e alla elaborazione di dati perinatali. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 1987; 59-65.
25. Kahn B, Lumey LH, Zybert PA, et al. Prospective risk of fetal death in singleton, twin, and triplet gestations: implications for practice. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 685-92.
26. Gould JB. Vital records for quality improvement. *Pediatrics* 1999; 103 (1 Suppl E): 278-90.
27. Joyce R, Peacock J. A comparison of methods of adjusting stillbirth and neonatal mortality rates for birthweight in hospital and geographical populations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 119-24.
28. Hertz-Picciotto I. Is it time to abandon adjustment for birth weight in studies of infant mortality? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 114-6.
29. Smith GC. Estimating risks of perinatal death. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:17-22
30. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 153-67.
31. D'Argenio P, Triassi M, Arsieri R, Pugliese A, D'Armiento M, Russo R, Vecchione R. The validity of the certification of natimortality: the experience of a local study. *Epidemiol Prev* 1995; 19: 266-9.
32. Lydon-Rochelle MT, Cardenas V, Nelson JL, Tomashek KM, Mueller BA, Easterling TR. Validity of maternal and perinatal risk factors reported on fetal death

- certificates. *Am J Public Health* 2005; 95: 1948-51.
33. Walsh CA, McMenamin MB, Foley ME, et al. Trends in intrapartum fetal death, 1979-2003. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 47 e1-7.
 34. Fretts RC. Etiology and prevention of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1923-35.
 35. Bell R, Parker L, MacPhail S, Wright C. Trends in the cause of late fetal death, 1982-2000. *BJOG* 2004; 111: 1400-7.
 36. Petersson K, Bremme K, Bottinga R, et al. Diagnostic evaluation of intrauterine fetal deaths in Stockholm 1998-99. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 284-92.
 37. Fretts RC, Boyd ME, Usher RH, Usher HA. The changing pattern of fetal death, 1961-1988. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 35-9.
 38. Confidential Enquiry into Maternal And Child Health. Perinatal mortality surveillance report 2005. England, Wales and Northern Ireland. London: CEMACH, 2007. <http://www.cemach.org.uk>.
 39. Goldenberg RL, Kirby R, Culhane JF. Stillbirth: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16: 79-94.
 40. Smith GC, Fretts RC. Stillbirth. *Lancet* 2007; 370: 1715-25.
 41. Gibbs RS. The origin of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol* 2002; 26: 75-81.
 42. Reddy UM. Prediction and prevention of recurrent stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1151-64.
 43. Sharma PP, Salihu HM, Kirby RS. Stillbirth recurrence in a population of relatively low-risk mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21 Suppl 1: 24-30.
 44. Wigglesworth JS. Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. *Lancet* 1980; 2: 684-6.
 45. Cole SK, Hey EN, Thomson AM. Classifying perinatal death: an obstetric approach. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1204-12.
 46. Hey EN, Lloyd DJ, Wigglesworth JS. Classifying perinatal death: fetal and neonatal factors. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1213-23.
 47. Chan A, King JF, Flenady V, Haslam RH, Tudehope DI. Classification of perinatal deaths: development of the Australian and New Zealand classifications. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 340-7.
 48. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331: 1113-7.
 49. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, et al. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *BJOG* 2006; 113: 393-401.
 50. Confidential Enquiry Stillbirth and Death in Infancy. 8th Annual Report. Enquiry comments on 422 stillbirths occurring 1996-97. www.cemach.org.uk
 51. de Galan-Roosen AE, Kuijpers JC, van der Straaten PJ, Merkus JM. Fundamental classification of perinatal death. Validation of a new classification system of perinatal death. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 103: 30-6.
 52. Flenady V, Frøen JF, Charles A, Pinar H. Current stillbirth classifications. International Stillbirth Conference 2006. <http://www.stillbirthalliance.org/conference/2006/index.html>.
 53. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal interference. In: *Modern Epidemiology*. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998; 7-28.
 54. Vineis P, Kriebel D. Causal models in epidemiology: past inheritance and genetic future. *Environ Health* 2006; 5: 21-31.
 55. Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, Bukowski R, Carpenter M, Hogue C, Willinger M, Dudley D, Saade G, Stoll B. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 433-44.
 56. Bell R, Parker L, MacPhail S, Wright C. Trends in the cause of late fetal death, 1982-2000. *BJOG* 2004; 111: 1400-7.
 57. Huang DY, Usher RH, Kramer MS, Yang H, Morin L, Fretts RC. Determinants of unexplained antepartum fetal deaths. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 215-21.
 58. Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 801-7.
 59. Frøen JF, Arnestad M, Frey K, Vege A, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 694-702.
 60. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004; 350: 777-85.
 61. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Dobbie R. Previous preeclampsia, preterm delivery, and delivery of a small for gestational age infant and the risk of unexplained stillbirth in the second pregnancy: a retrospective cohort study, Scotland, 1992-2001. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 194-202.
 62. Gray R, Quigley MA, Hockley C, Kurinczuk JJ, Goldacre M, Brocklehurst P. Caesarean delivery and risk of stillbirth in subsequent pregnancy: a retrospective cohort study in an English population. *BJOG* 2007; 114: 264-70.
 63. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 758-62.
 64. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; 339: 283-7.
 65. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customized birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG* 2005; 112: 1026-33.
 66. Figueras F, Figueras J, Meler E, Eixarch E, Coll O, Gratacos E, Gardosi J, Carbonell X. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F277-80.
 67. Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Joseph KS, Kramer MS. The use of

customised versus population-based birthweight standards in predicting perinatal mortality. *BJOG* 2007; 114: 474-7.

68. Rasmussen S, Albrechtsen S, Irgens LM, Dalaker K, Maartmann-Moe H, Vlatkovic L, Markestad T. Unexplained antepartum fetal death in Norway, 1985-97: diagnostic validation and some epidemiologic aspects. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 109-15.
69. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, Dobbie R. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004; 292: 2249-54.
70. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Jenkins N, Lyall F, Cameron AD, Connor JM, Dobbie R. Circulating angiogenic factors in early pregnancy and the risk of preeclampsia, intrauterine growth restriction, spontaneous preterm birth, and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1316-24.
71. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, Zagonari S, Piliu G. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 225-8.
72. Pasupathy D, Smith GC. The analysis of factors predicting antepartum stillbirth. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 397-410.
73. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG* 2007; 114: 705-14.
74. Neilson JP. Biochemical tests of placental function for assessment in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 2.
75. Myers ER, Blumrick R, Christian AL, et al. Management of prolonged pregnancy. Evidence Report/Technology Assessment No. 53 Agency for Healthcare Research and Quality. May 2002. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/prolongtp.htm>.
76. Kunzel W, Misselwitz B. Unexpected fetal death during pregnancy – a problem of unrecognized fetal disorders during antenatal care? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: S86-92.
77. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 258-64.
78. Fretts RC, Elkin EB, Myers ER, Heffner LJ. Should older women have antepartum testing to prevent unexplained stillbirth? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 56-64.
79. Barigye O, Pasquini L, Galea P, Chambers H, Chappell L, Fisk NM. High risk of unexpected late fetal death in monochorionic twins despite intensive ultrasound surveillance: a cohort study. *PLoS Med* 2005; 2: e172.
80. Skeie A, Froen JF, Vege A, Stray-Pedersen B. Cause and risk of stillbirth in twin pregnancies: a retrospective audit. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1010-6.
81. Steer P. Perinatal death in twins. *BMJ* 2007; 334: 545-6.
82. Froen JF. A kick from within – fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. *J Perinat Med* 2004; 32: 13-24.
83. Mangesi L, Hofmeyr GJ. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 1.
84. Fifer WP, Myers MM. Sudden fetal and infant deaths: shared characteristics and distinctive features. *Semin Perinatol* 2002; 26: 89-96.
85. Froen JF, Arnestad M, Vege A, Irgens LM, Rognum TO, Saugstad OD, Stray-Pedersen B. Comparative epidemiology of sudden infant death syndrome and sudden intrauterine unexplained death. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F118-21.
86. Onwude JL, Eisman V, Selo-Ojeme DO. Recurrent stillbirths: a matched case-control study of unexplained stillbirths at term. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26: 205-7.
87. Lurie S, Eldar I, Glezerman M, Sadan O. Pregnancy outcome after stillbirth. *J Reprod Med* 2007; 52: 289-92.
88. Robson S, Thompson J, Ellwood D. Obstetric management of the next pregnancy after an unexplained stillbirth: an anonymous postal survey of Australian obstetricians. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 278-81.
89. Corabian P, Scott A. Protocols for stillbirth investigation. AHFMR-HTA Report #36. October 2005. http://www.ihe.ca/documents/hta/HTA_Report_36.pdf.
90. Alberta Medical Association. Investigation of stillbirth protocol. WorldWide Web 2004. <http://www.albertadoctors.org/bcm/ama/amawebsite.nsf/AllDoc/FB1F65D913EDB64787256E2A005E700E?OpenDocument>
91. British Columbia Reproductive Care Program. Perinatal Mortality Guideline 5. Investigation and assessment of stillbirths. Vancouver: British Columbia Reproductive Care Program; 2000. <http://www.rcp.gov.bc.ca/guidelines/Master%5B1%5D.PM5.InvestAssesStillbirths.May2000.pdf>.
92. College of Physicians and Surgeons of Manitoba. Pregnancy, Perinatal and neonatal Care: Investigation of Stillbirths – Guideline 1687. In: Guidelines and Statements; 1998.
93. Wisconsin Stillbirth Service Program UoW. Guide to etiologic evaluation of the stillborn infant: the WISSP Protocol. <http://www.wisc.edu/wissp/guidetoe.htm> 2004.
94. Perinatal Mortality Special Interest Group of the Perinatal Society of Australia and New Zealand. Clinical Practice Guideline for perinatal mortality audit. The Perinatal Society of Australia and New Zealand, ed. Brisbane: The Perinatal Society of Australia and New Zealand, 2004. <http://www.psanznpsig.org>.
95. Maternal-Fetal Medicine Committee; Clinical Practice Obstetrics Committee, Leduc L, Farine D, Armson BA, Brunner M, Crane J, Delisle MF, Gagnon R, Keenan-Lindsay L, Morin V, Mundle RW, Scheider C, Van Aerde J. Stillbirth and bereavement: guidelines for stillbirth investigation. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28: 540-52.

96. ACOG Committee Opinion No. 383: Evaluation of stillbirths and neonatal deaths. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 963-6.
97. Pauli RM, Reiser CA, Lebovitz RM, Kirkpatrick SJ. Wisconsin Stillbirth Service Program: I. Establishment and assessment of a community-based program for etiologic investigation of intrauterine deaths. *Am J Med Genet*. 1994; 50: 116-34.
98. Pauli RM, Reiser CA. Wisconsin Stillbirth Service Program: II. Analysis of diagnoses and diagnostic categories in the first 1,000 referrals. *Am J Med Genet* 1994; 50 (2): 135-53.
99. Incerpi MH, Miller DA, Samadi R, Settlege RH, Goodwin TM. Stillbirth evaluation: what tests are needed? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1121-5.
100. Horn LC, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R.. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 134-8.
101. Measey MA, Charles A, d'Espaignet ET, et al. Aetiology of stillbirth: unexplored is not unexplained. *Aust N Z J Public Health* 2007; 31: 444-9.
102. Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, et al. A Placental cause of intra-uterine fetal death depends on the perinatal mortality classification system used. *Placenta* 2008; 29: 71-80.
103. Curtin WM, Krauss S, Metlay LA, Katzman PJ. Pathologic examination of the placenta and observed practice. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 35-41.
104. Brodlie M, Laing IA, Keeling JW, McKenzie KJ. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ* 2002; 324: 761-3.
105. Adappa R, Paranjothy S, Roberts Z, Cartledge PH. Perinatal and infant autopsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F49-50.
106. Khong TY, Tanner AR. Foetal and neonatal autopsy rates and use of tissue for research: the influence of «organ retention» controversy and new consent process. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 366-9.
107. Wright C, Lee RE. Investigating perinatal death: a review of the options when autopsy consent is refused. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F285-8.
108. Griffiths PD, Paley MN, Whitby EH. Post-mortem MRI as an adjunct to fetal or neonatal autopsy. *Lancet* 2005; 365: 1271-3.
109. Whitby EH, Paley MN, Cohen M, Griffiths PD. Post-mortem fetal MRI: what do we learn from it? *Eur J Radiol* 2006; 57: 250-5.
110. Hagmann CF, Robertson NJ, Sams VR, Brookes JA. Postmortem magnetic resonance imaging as an adjunct to perinatal autopsy for renal-tract abnormalities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92: F215-8.
111. Royal College of Obstetrician and Gynaecologists and Royal College of Pathologists. Fetal and perinatal pathology. London, UK:RCOG Bookshop, 2001. <http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Fetal%20Pathology%20WP%20Report.pdf>.
112. Kramer MS, Chen MF, Roy I, Dassa C, Lamoureux J, Kahn SR, McNamara H, Platt RW; Montreal Prematurity Study Group. Intra- and interobserver agreement and statistical clustering of placental histopathologic features relevant to preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1674-9.
113. Michalski ST, Porter J, Pauli RM. Costs and consequences of comprehensive stillbirth assessment. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1027-34.
114. Martin JA, Hoyert DL. The national fetal death file. *Semin Perinatol* 2002; 26: 3-11.
115. Hoyert DL, Martin JA. Vital statistics as a data source. *Semin Perinatol* 2002; 26: 12-6.
116. Gould JB. Vital records for quality improvement. *Pediatrics* 1999; 103 (1 Suppl E): 278-90.
117. Buck GM, Johnson CD. Methodologic considerations for population-based research on fetal deaths: overcoming data gaps. *Semin Perinatol* 2002; 26: 31-5.
118. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. L'audit clinique. Bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. 1999.
119. Rutstein DD, Berenberg W, Chalmers TC, Child CG 3rd, Fishman AP, Perrin EB. Measuring the quality of medical care. A clinical method. *N Engl J Med* 1976; 294: 582-8.
120. Mancey-Jones M, Brugha RF. Using perinatal audit to promote change: a review. *Health Policy Plan* 1997; 12: 183-92.
121. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Understanding Audit. Clinical Governance Advice No 5. London: RCOG. 2003.
122. Pattinson RC, Say L, Makin JD, Bastos MH. Critical incident audit and feedback to improve perinatal and maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; Issue 4.
123. Grant JM. Audit or science? *BJOG* 2003; 110: VII-VIII.
124. Confidential Enquiry into Stillbirths and Death in Infancy. Enquiry comments on 422 stillbirths occurring 1996-97. 8th Annual Report. 1999. <http://www.cemach.org.uk>.
125. King JF, Warren RA. The role of reviews of perinatal deaths. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 79-8.
126. Kernaghan D, Penney GC. Do panels vary when assessing intrapartum adverse events? The reproducibility of assessments by hospital risk management groups. *Qual Saf Health Care* 2006; 15: 359-62.
127. Richardus JH, Graafmans WC, MP, Verloove-Vanhorick SP, Mackenbach JP; EuroNatal Working Group. Suboptimal care and perinatal mortality in ten European regions: methodology and evaluation of an international audit. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 267-76.
128. Saastad E, Vangen S, Froen JF. Suboptimal care in stillbirths – a retrospective audit study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86: 444-50.

- 129.** Rowe RE, Garcia J, Macfarlane AJ, Davidson LL. Does poor communication contribute to stillbirths and infant deaths? A review. *J Public Health Med* 2001; 23: 23-34.
- 130.** Jansone M, Lazdane G. Audit of perinatal deaths in a tertiary level hospital in Latvia (1995-1999) using the Nordic-Baltic perinatal death classification: evidence of suboptimal care. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 503-7.
- 131.** Young P, Hamilton R, Hodgett S, Moss M, Rigby C, Jones P, Johanson R. Reducing risk by improving standards of intrapartum fetal care. *J R Soc Med* 2001; 94: 226-31.