

## **MODELLO DI SORVEGLIANZA DELLA MORTALITÀ PERINATALE IN LOMBARDIA: MONITORAGGIO DEI FLUSSI E IDENTIFICAZIONE DEI FATTORI DI RISCHIO. STUDIO A BASE DI POPOLAZIONE ITALIANO.**

Rigamonti Vera<sup>1</sup>, Cantarutti Anna<sup>1 2</sup>, Corrao Giovanni<sup>1 2</sup>, Locatelli Anna<sup>3</sup>, Vergani Patrizia<sup>4</sup>, Dell'oro Stefania<sup>5</sup>, Carli Anna<sup>6</sup>

*1 Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Divisione di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Milano, Italia*

*2 Centro Nazionale di Ricerca Sanitaria e Farmacoepidemiologia, Università di Milano-Bicocca, Milano, Italia*

*3 Dipartimento area della Donna e Materno-Infantile-Ostetricia IRCCS Fondazione San Gerardo Monza, Scuola di Medicina e Chirurgia, Università di Milano-Bicocca, Italia*

*4 Fondazione Monza Brianza per il Bambino e la sua Mamma Onlus c/o Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca Scuola di Medicina e Chirurgia, Monza, Italia*

*5 Dipartimento Area della Donna e Materno-Infantile-Ostetricia, ASST Lecco, Italia*

*6 Dipartimento area della Donna e Materno-Infantile-Ostetricia IRCCS Fondazione San Gerardo Monza, Italia*

### **Introduzione**

Nel mondo, ogni 16 secondi circa nasce un bambino morto [1] e la maggior parte di tali eventi è causata da condizioni prevedibili [2] soprattutto nei Paesi con scarse risorse. L'obiettivo di limitare le morti perinatali per garantire il più alto livello di salute possibile per la madre e per il neonato è prioritario anche nei Paesi a sviluppo avanzato. L'analisi dei fattori di rischio di questi tragici esiti potrebbe ridurre la quota evitabile. Da rilevare inoltre che i dati ufficiali relativi alla natimortalità riportati a livello globale sono inferiori rispetto al numero reale poiché i dati amministrativi e le statistiche sanitarie di molti Paesi non sono affidabili [3]. A tal fine è importante anche migliorare e armonizzare il monitoraggio e la reportistica dei dati stessi.

### **Obiettivi**

La natimortalità ha un'eziologia multifattoriale. È stato dimostrato che età materna avanzata [4, 5, 6, 7, 8, 9], gravidanza multipla [5], riproduzione medicalmente assistita e ipertensione [8, 10], patologie autoimmuni e malattie endocrine [8, 9] ne sono fattori di rischio. Una quota rilevante dei nati morti è dovuta ad anomalie cromosomiche e condizioni genetiche [13]. Anche complicanze della gravidanza, quali distacco della placenta, infezioni e restrizione della crescita intrauterina, si associano alla natimortalità [5, 8, 9, 11, 12]. L'obiettivo del Gruppo di lavoro di regione Lombardia per la sorveglianza della mortalità perinatale è stato quello di analizzare i fattori di rischio e le cause della natimortalità, al fine di ridurre i casi prevedibili, facilitando il controllo e l'intervento tempestivo. Viene descritta inoltre l'epidemiologia della mortalità perinatale e la concordanza dei dati ottenuti a partire dai Certificati di Assistenza al Parto (CedAP) e quelli ricavati dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO).

### **Metodi**

I dati utilizzati sono stati estratti dai database amministrativi della regione Lombardia. In particolare, nell'analisi principale di questo studio retrospettivo a base di popolazione, viene considerata l'ampia e non selezionata coorte dei parti avvenuti fra il 1° gennaio 2017 e il 31 dicembre 2021, in Lombardia, con età gestazionale fra le 22 e le 42 settimane, con informazioni complete per le variabili rilevate e relativi a donne con assistenza medica di almeno un anno prima dell'inizio della gestazione. Nello specifico, nel caso di

parto gemellare, sono stati considerati solo i record univoci rispetto all'esito. Per quanto riguarda l'analisi dei fattori di rischio, sono state usate le variabili rilevate prima delle 22 settimane di gestazione e significative nello spiegare l'outcome in un modello logistico per la costruzione di uno score che predicesse il rischio di avere un esito negativo della gravidanza alla 22-esima settimana gestazionale (i.e., stillbirth score (SS)). Una volta validato, tale punteggio è stato trasformato in categorico, in modo che descrivesse un rischio basso, medio e alto. Sempre tramite un modello logistico, è stata poi valutata la sua associazione con l'evento di interesse, al fine di ottenere la stima degli odds ratio (OR) e i rispettivi intervalli di confidenza (IC) al 95%. È stato inoltre valutato, tramite la metodologia Rule Out, se il legame osservato potesse essere annullato a causa del confondimento non misurato, ad esempio relativo al fumo (dato non disponibile nella nostra coorte), ed è stata infine fatta un'analisi di mediazione per valutare l'importanza dell'aderenza al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del percorso nascita.

## **Risultati**

Per quanto riguarda il linkage CedAP-SDO, sono stati identificati 1.024 bambini nati morti o nati vivi e deceduti subito dopo il parto a partire dai CedAP. Tuttavia, di questi, solo 819 (80%) hanno la rispettiva SDO. Relativamente all'analisi principale, il tasso di natimortalità, calcolato sulla coorte costituita da 316.194 parti, è risultato essere pari a 2,7‰. L'AUC del SS risulta 64,53% nel training-set e 60,43% nel validation-set. L'analisi mostra un rischio di 1,4-volte (IC al 95%: 1,1-1,7) maggiore di sperimentare l'esito tra i parti con un SS intermedio, e di 2,4-volte (IC al 95%: 2,0-2,8) maggiore tra i parti con un SS elevato, rispettivamente ai parti con un SS basso. Inoltre, la Rule Out ha garantito che il confondimento non misurato, causato ad esempio dal fumo, non è abbastanza forte da annullare l'associazione osservata. L'aderenza alle cure perinatali non sembra svolgere un ruolo determinante nell'associazione tra SS e l'outcome di interesse spiegando solamente il 2% (p-value=0,3720).

## **Conclusioni**

Il confronto fra i CedAP e le SDO ha messo in evidenza che ad oggi le informazioni riportate nei flussi amministrativi sulla natimortalità sono discordanti. È importante quindi potenziare il sistema di sorveglianza attiva, per garantire un monitoraggio costante del fenomeno. Il punto di forza principale del nostro lavoro è stata la costruzione dello score per prevedere il rischio di partorire un nato morto a 22 settimane gestazionali. Il suo calcolo per ogni gravidanza potrebbe favorire misure preventive e protocolli di assistenza adeguati per le gravidanze a medio e ad alto rischio e ridurre gli esiti negativi. L'aderenza al PDTA della gravidanza, validato per la gravidanza fisiologica, non è un adeguato indicatore delle cure appropriate per le gravidanze patologiche e non è stato verosimilmente possibile cogliere il reale impatto delle cure sulla natimortalità, che si concentra nelle gravidanze patologiche.

## **Bibliografia**

1 UNICEF, World Health Organization, World bank group, United Nations, A Neglected Tragedy: the global burden of stillbirths. 2020. Disponibile online presso: <https://www.unicef.org/media/84851/file/UN-IGME-the-global-burden-of-stillbirths-2020.pdf>

2 The Lancet. Ending preventable stillbirths: an Executive Summary for the Lancet's Series. Gennaio 2016. Disponibile online presso: <https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/stories/series/stillbirths2016-exec-summ.pdf>

3 World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. 2006. Disponibile online presso: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43444>

4 Ananth C.V., Liu S., Kinzler W.L. et al., Stillbirths in the United States, 1981-2000: an age, period, and cohort analysis. Am J Public Health, 2005; 95: 2213-7

- 5 Fretts R.C., Etiology and prevention of still- birth. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 193: 1923-35
- 6 Little R.E., Weinberg C.R., Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth. *Am J Epide-miol* 1993; 137: 1177-89
- 7 Getahun D., Ananth C.V., Kinzler W.L., Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol*, 2007; 196(6): 499-507
- 8 Flenady V., Middleton P., Smith G.C. et al., Lancet's Stillbirths Series steering committee. Stillbirths: the way forward in high-income countries. *Lancet*, 2011; 377(9778): 1703-17
- 9 Flenady V., Koopmans L., Middleton P. et al., Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011; 377(9774): 1331-40
- 10 Henningsen A.A., Wennerholm U.B., Gissler M. et al., Risk of stillbirth and infant deaths after assisted reproductive technology: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*, 2014; 29(5): 1090-6
- 11 Flenady V., Wojcieszek A.M., Middleton P. et al., Stillbirth: recall to action in high-income countries. *Lancet*, 2016; 387(10019): 691-702
- 12 Vintzileos A.M., Ananth C.V., Smulian J.C. et al., Prenatal care and white fetal death disparity in the United States: Heterogeneity by high-risk conditions. *Obstet Gynecol*, 2002; 99: 483-9
- 13 Simpson J.L., Bombard A.T., Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: frequency, pathology and genetic counseling. *Spontaneous abortion*, 1987; 51-76