

EPIDEMIOLOGIA DELLE NASCITE GEMELLARI

Domenico Di Lallo, Francesco Franco
LazioSanità-Agenzia di Sanità Pubblica del Lazio, Roma

Introduzione

Dagli anni '70 assistiamo ad un incremento costante della frequenza di gravidanze plurime (1, 2), attribuibile prevalentemente all'aumento dell'età materna al parto, e a una sempre maggiore frequenza d'uso di tecniche di procreazione medicalmente assistita (3, 4).

Negli Stati Uniti il tasso per 1000 nati di nascite gemellari dal 1980 al 2006 è aumentato del 70% passando dal 18,9 a 32,1; tale incremento è stato ancora più marcato per quanto riguarda la nascite trigemine o di ordine superiore che nelle stesso periodo sono passate da un tasso x 100.000 nati di 37,0 a 153,3 (5). Sempre i dati americani ci dicono che nel tempo è aumentato il contributo delle nascite trigemine o di ordine superiore sul totale delle nascite plurime con una percentuale che è passata dal 2% nei primi anni 80 al 4,5% nel 2006.

I tassi di nascite plurime non sono altresì omogenei fra i singoli paesi: i dati pubblicati dall'*European Perinatal Health Report* riferiti a 29 paesi europei indicano un gruppo di paesi come la Lituania, Polonia e Lettonia con valori inferiori a 12 per 1000 e un gruppo composto da Olanda, Danimarca e Cipro con valori superiori a 20 per 1000 (6).

L'aumento delle nascite da gravidanze plurime ha effetti rilevanti sia per il sistema sanitario che per la società per l'aumentato rischio di mortalità fetale e di morbosità e mortalità neonatale, significativamente più elevati rispetto ai nati da gravidanza singola (7-10). Questo differenziale sfavorevole di salute è stato attribuito alla maggiore occorrenza di parti pretermine, e quindi di basso peso alla nascita, di anomalie congenite così come di patologie fetali specifiche della condizione di gemellarità (11).

In termini di occorrenza del fenomeno, va inoltre ricordato che le gravidanze plurime che esitano nel parto di due o più neonati rappresentano solo una quota del totale dei concepimenti plurimi: in una revisione di 11 studi (12), condotta su coorti di gravidanze multiple senza induzione dell'ovulazione, si è stimata una frequenza di abortività spontanea e di un riassorbimento di uno o più embrioni, rispettivamente del 14% e del 58%.

Attualmente, oltre alla presenza di piccole e non sempre rappresentative coorti di concepimenti, le statistiche correnti sulle nascite, rappresentate dall'archivio dei Certificati di Assistenza al Parto (CedAP), rappresentano una delle fonti informative più interessanti alla conoscenza e monitoraggio delle nascite da gravidanze plurime.

Scopo del lavoro è quello di fornire una descrizione epidemiologica delle nascite da gravidanze plurime in Lazio, sia in termini di andamenti temporali che di caratteristiche materne e fattori assistenziali associati. Altresì verrà effettuata una analisi della mortalità infantile e della morbosità alla dimissione dei nati plurimi con età gestazionale molto bassa.

Materiali e metodi

I dati presentati fanno riferimento a tre fonti informative.

Registro delle nascite. Questo archivio raccoglie dal 1982 in Lazio le informazioni presenti nel Certificato di Assistenza al Parto (CedAP), documento contenente insieme al dato del tipo di

gravidanza (singola o plurima) altre informazioni di interesse perinatale come l'età materna, il peso alla nascita e l'età gestazionale. Dal 1995 il CedAP è stato integrato nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO), quindi accanto alle informazioni perinatali sono disponibili anche i dati riferiti all'Istituto di assistenza, alle diagnosi e alla durata del ricovero (13).

Registro Nominativo delle Cause di Morte (ReNCaM). Il registro, avviato dal 1986, è alimentato dalla raccolta dei modelli Istat D.4 e D.5 (scheda di morte oltre il primo anno di vita per maschio e femmina), e Istat D.4 bis e D.5 bis (scheda di morte nel primo anno di vita per maschio e femmina). Attraverso una procedura di record-linkage fra registro delle nascite 2001-2005 (n= 245.334) e dei decessi nel primo anno di vita (2001-2006) sono stati calcolati i tassi di mortalità infantile per classi di età gestazionale per nati vivi singoli e plurimi.

Network delle Unità di Terapia Intensiva Neonatale. Dal 2007 è attiva una collaborazione fra tutte e 13 le UTIN del Lazio con un database di tutti i ricoveri con età gestazionale compresa fra 22 e 31 settimane e peso uguale o inferiore a 1500 grammi. Scopo del Network è quello di conoscere lo stato di salute dei neonati ricoverati, monitorare le pratiche assistenziali e valutare gli esiti alla dimissione sia in termini di morbosità che di mortalità (14) . Con le informazioni raccolte è quindi possibile produrre tassi di morbosità e mortalità specifici per singola settimana di età gestazionale per i nati singoli e plurimi. L'analisi presentata fa riferimento alle dimissioni del biennio 2007-2008.

Risultati

Nella Figura 1 è presentato l'andamento in Lazio delle nascite da gravidanze plurime nel periodo 1983-2008. Complessivamente, l'incremento è stato dell'80%, con un aumento più consistente dalla fine degli anni 90. Nel biennio 83-84, sui circa 48.000 nati vivi l'anno, 1 su 60 era riferito ad una gravidanza plurima , nell'ultimo biennio 07-08, con circa 55.000 nati vivi l'anno, tale rapporto si è ridotto a 1 su 32. Rispetto all'ultimo biennio va rilevato che sul totale dei nati da parto plurimo la quota di nascite da parto trigemino o superiore è di circa il 4%. Come noto i gemelli hanno una età gestazionale e un peso alla nascita inferiore rispetto ai nati singoli.

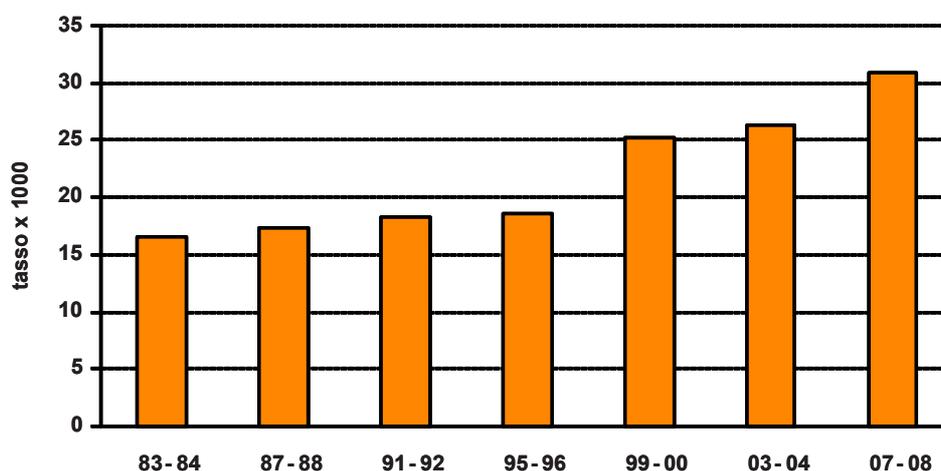


Figura 1. Tasso nati vivi plurimi. Lazio 1983-2008

Nella Figura 2 viene mostrata la mediana di questi due parametri con il range interquartile, per i nati vivi da gravidanza singola, gemellare e trigemina o di ordine superiore. La differenza

nei valori mediani è di tre settimane di EG (39 vs 36) fra singoli e gemelli e di quattro settimane fra gemelli e trigemini (36 vs 32). Rispetto al peso, le differenze nella mediana sono rispettivamente di 800 grammi sia fra singoli e gemelli che fra gemelli e trigemini. La forte associazione fra nati da gravidanze plurime e parto pretermine può essere altresì descritta dall'elevata percentuale di nati plurimi per singola classe di EG inferiore a 37 settimane: 31% a 22-27 settimane, 58% a 28-31 settimane e 23% a 32-36 settimane.

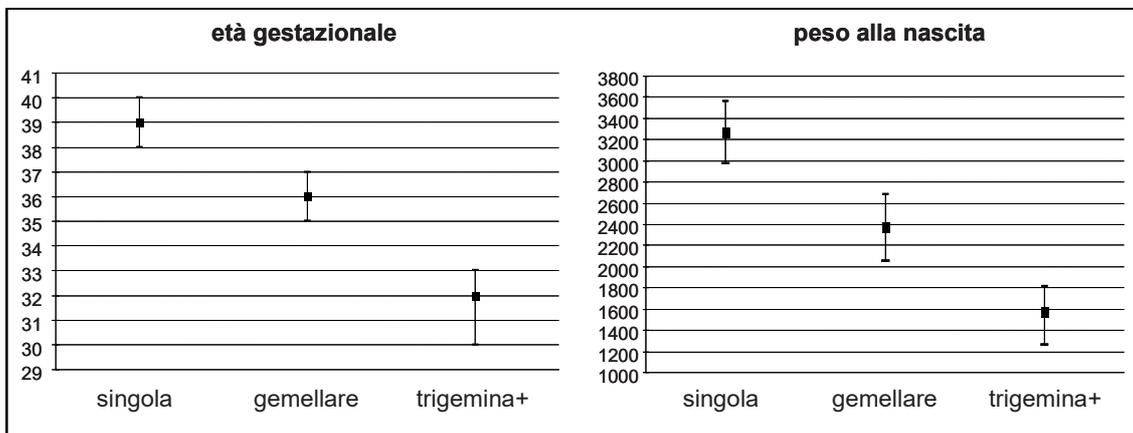


Figura 2. Età gestazionale e peso alla nascita mediani e range interquartile, per nati vivi da gravidanza singola, gemellare e trigemina +. Lazio 2007-2008

Numerose evidenze indicano che il tasso di gravidanze e parti plurimi aumenta con l'aumentare dell'età. Questo pattern è stato attribuito, da una parte ad un aumento con l'età del livello delle gonadotropine e dall'altra dal maggior ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita fra le donne di età più avanzata. Quest'ultimo aspetto può in parte giustificare l'incremento osservato in Lazio nella serie storica dal 1987 al 2008 delle nascite plurime da donne con età uguale o superiore a 35 anni che sono passate dal 2,2% nel biennio 87-88 al 4,5% in quello 2007-08 (Figura 3).

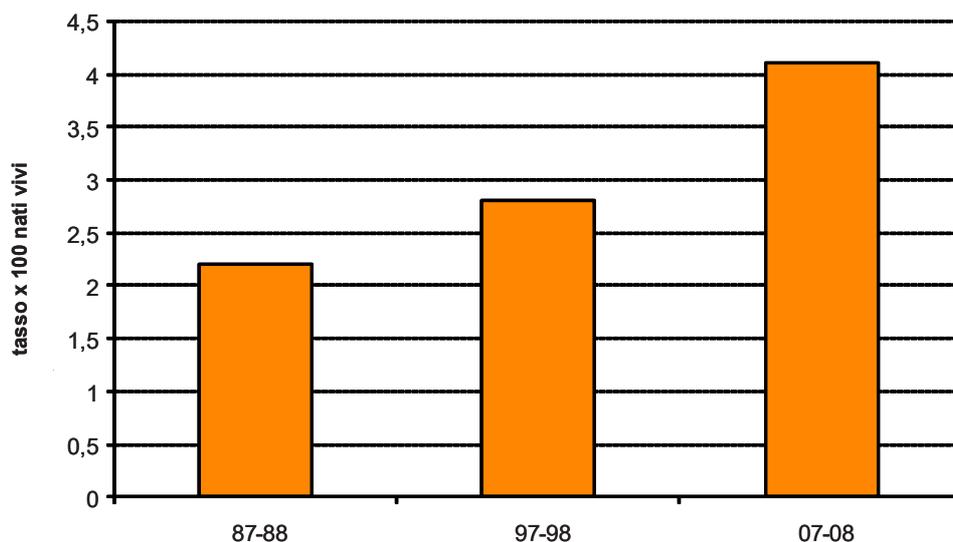


Figura 3. Tasso nascite plurime fra donne con età > 35 anni. Lazio 1987-2008

Accanto a questo fenomeno va detto che il contributo assoluto della nascite plurime attribuibile all'età materna avanzata sta aumentando in quanto è in costante incremento la quota di nascite da donne con età uguale o superiore a 35 anni: in Lazio tale proporzione è passata dall'8% nei primi anni 80 al 35% nel 2008.

Un altro aspetto di sanità pubblica rilevante nella valutazione dello stato di salute dei nati da gravidanza plurima riguarda l'accesso alle cure e le modalità di assistenza al parto. In un modello ottimale di organizzazione delle cure perinatali, queste gravidanze, particolarmente quelle a rischio di parto pretermine, dovrebbero essere riferite per l'assistenza al parto presso strutture con maggiore complessità assistenziale (III livello perinatale). In Lazio questo modello sembra funzionare abbastanza bene in quanto a fronte di una percentuale di circa il 40% di parti da gravidanza singola assistiti in strutture di III livello, quella riferita alla gravidanza gemellari è pari al 70% e alle gravidanza trigemine o di ordine superiore al 100%.

Nella Figura 4 sono invece presentati i tassi di taglio cesareo per classe di età gestazionale e tipo della gravidanza. Ad eccezione della classe di età gestazionale più bassa (22-27 settimane), il tasso di cesarei è vicino al 90% per le gravidanze bigemine e al 100% per quelle trigemine. A questo riguardo va segnalato che le linee guida sul taglio cesareo raccomandano il travaglio di prova quando ambedue i feti sono in posizione cefalica (15). Fra le gravidanze plurime la quota di tagli cesari con presentazione podalica è del 29%, valore che non giustifica un così alto ricorso al cesareo.

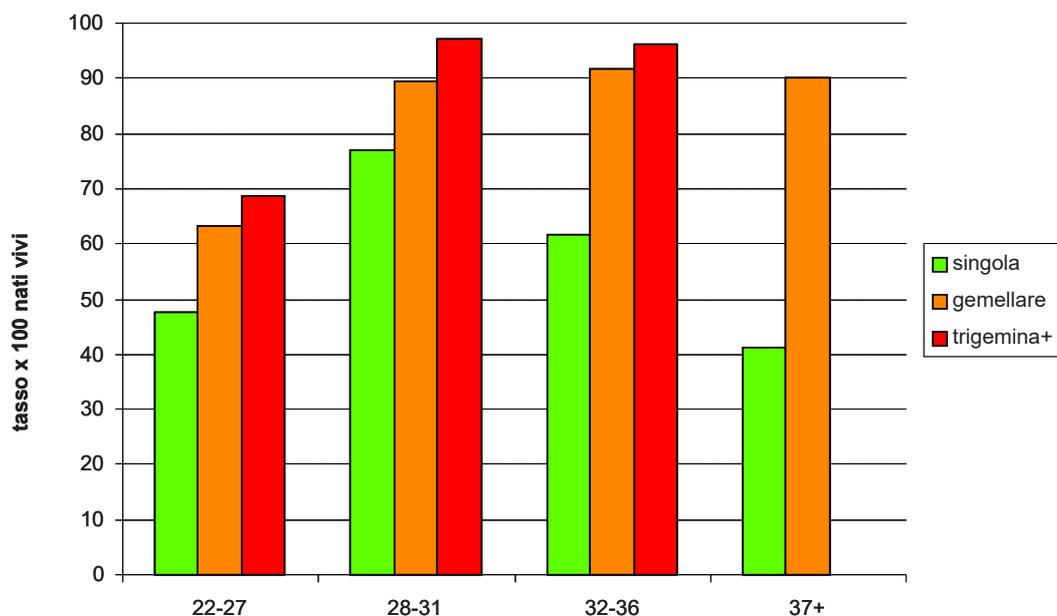


Figura 4. Tasso taglio cesareo per classe di età gestazionale e tipo di gravidanza. Lazio 2007-2008

Uno degli aspetti più importanti per una completa conoscenza dell'epidemiologia delle gravidanze plurime sono gli esiti di salute a breve e lungo termine. In questo ambito, sia i tassi di mortalità infantile che gli esiti alla dimissione per il gruppo più fragile con età gestazionale molto bassa (< 32 settimane di età gestazionale) rappresentano sensibili indicatori di salute che dovrebbero essere oggetto di monitoraggio continuo da parte delle agenzie sanitarie regionali. Nella Figura 5 è presentato il risultato di una analisi di *record-linkage* fra registro dei nati e schede di morte riferito alla coorte delle 245.334 nascite del periodo 2001-2005. Complessivamente, sul totale delle 939 morti infantili, il 13,3% era riferito a nati gemelli e

l'1,1% a nati da gravidanza trigemina+. In termini di tassi, il rischio grezzo di mortalità nel primo anno di vita per 1000 nati vivi risultava sei volte superiore nei gemelli rispetto ai singoli (20,6 vs 3,3) e quello dei trigemini+ di tre volte superiore rispetto ai gemelli (62 vs 3,3).

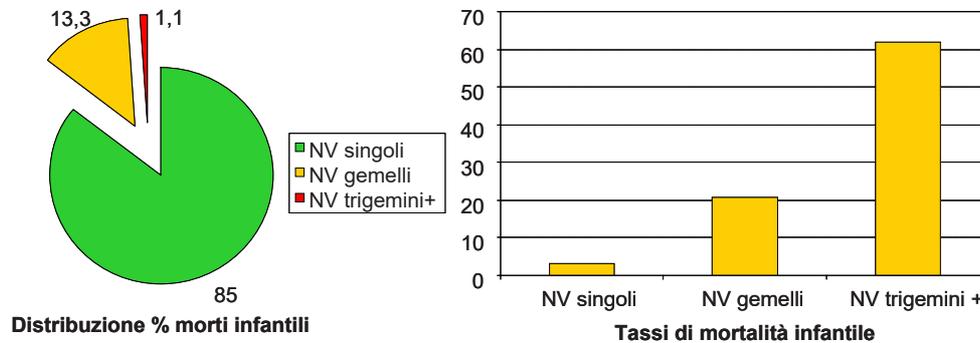


Figura 5. Mortalità infantile nei nati da parto plurimo. Uno studio di record-linkage fra registro nascita e di mortalità. Lazio 2001-2005

L'analisi grezza della mortalità se è molto informativa in termini di impatto, lo è poco per identificare in quali gruppi si verificano differenze. Nella figura 6 sono quindi mostrati i tassi di mortalità infantile specifici per classi di età gestazionale. Va sottolineata "l'originalità" di queste statistiche in quanto l'ISTAT ormai da molti anni non pubblica più i tassi mortalità infantile specifici per età gestazionale o peso alla nascita. Il differenziale negativo di mortalità dei plurimi rispetto ai singoli si osserva principalmente nella classe di età gestazionale a termine e in misura minore in quella degli estremamente pretermine, mentre nelle classi intermedie la condizione di nato da parto plurimo sembra essere protettiva.

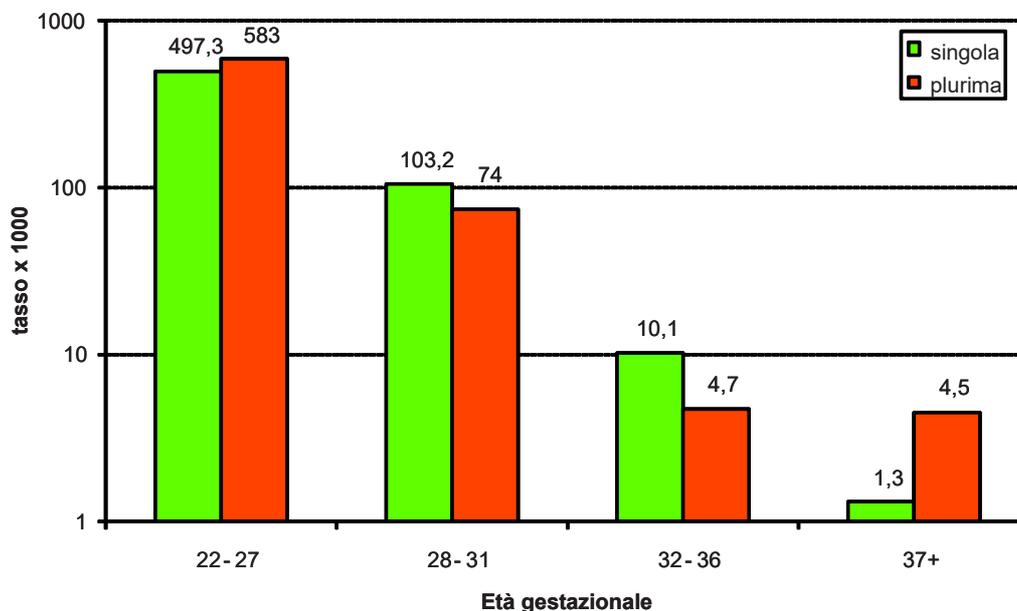


Figura 6. Tassi di mortalità infantile per classe di età gestazionale, per tipo di gravidanza. Lazio 2001-2005

I dati del network delle terapie intensive neonatali del Lazio forniscono una descrizione, oltre che della mortalità anche della morbosità alla dimissione dal reparto, classificata come presenza di almeno una delle seguenti condizioni: dipendenza da ossigeno, Leucomalacia Periventricolare, Emorragia Intraventricolare, Idrocefalo post-emorragico e Retinopatia del pretermine. Fra i bambini più piccoli (EG 22-25 settimane) la sopravvivenza risultava del 38% fra i singoli e del 27,6% fra i plurimi. Nella classe 26-27 settimane il differenziale maggiore si rileva nella morbosità (27,5% singoli vs 43,4% plurimi) piuttosto che per la mortalità (29% singoli vs 30,2% plurimi), mentre nella classe di età gestazionale 28-31 sett. le differenze con i singoli si riducono notevolmente con una sopravvivenza alla dimissione libera da esiti vicina all'80% sia nei singoli che nei plurimi.

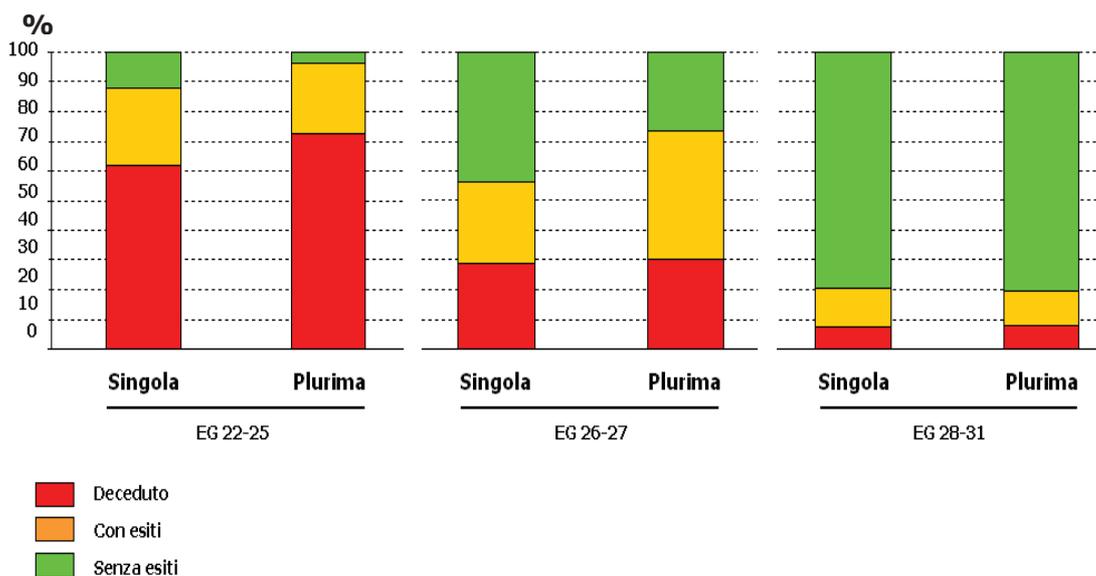


Figura 7. Esiti alla dimissione ospedaliera in Terapia Intensiva Neonatale per tipo di gravidanza, per classe di età gestazionale. Network delle UTN del Lazio, anni 2007-2008

Conclusioni

L'aumento dell'età materna al parto, l'incremento della procreazione medicalmente assistita sia con trattamenti di induzione farmacologica dell'ovulazione che con tecniche in vitro, la maggiore diffusione di inquinanti ambientali nonché il miglioramento delle cure sia ostetriche che neonatali fanno prevedere un continuo aumento delle nascite plurime. I dati del Lazio, consistenti a quelli di altre aree, confermano questo andamento, registrando un incremento dell'80% dai primi anni 80, con un aumento più consistente dalla fine degli anni 90.

La gravidanza plurima, necessita di una particolare presa in carico da parte dei servizi territoriali nel caso di gravidanza gemellare non complicata e di un monitoraggio più complesso, preferibilmente in ambulatori specialistici, in presenza di complicazioni materne o fetali o di gravidanza trigemina o di ordine superiore. Questa presa in carico deve poi garantire una corretta assistenza al parto e poi successivamente alla donna puerpera e al neonato. In questo percorso, la rete organizzativa deve essere particolarmente sensibile e tempestiva nel rispondere adeguatamente, sia con i servizi ambulatoriali che ospedalieri, ai bisogni di salute della donna e del neonato. Il riferimento dei parti gemellari e di quelli trigemini ai centri di III livello in Lazio

indica un buon funzionamento della rete, mentre l'elevato ricorso al parto con taglio cesareo nelle gravidanze gemellari evidenzia ancora possibili aree di inappropriatazza nelle cure ostetriche.

L'analisi della mortalità, valutata attraverso una accurata procedura di record-linkage fra registro delle nascite e registro di mortalità, evidenzia un rischio di mortalità di 6 volte superiore fra i nati da parto gemellare rispetto a quelli da parto singolo attribuibile prevalentemente al gruppo con età gestazionale a termine e in misura minore a quello altamente pretermine sotto le 28 settimane di età gestazionale. Tali risultati vanno ulteriormente approfonditi per valutare il contributo di altri fattori come la presenza di malformazioni congenite e di patologie specifiche della gravidanza plurima (Sindrome di *trasfusione* feto-fetale).

A fronte dell'aumento costante della sopravvivenza feto-infantile, osservato sia nei nati singoli che per i plurimi, la valutazione della morbosità, soprattutto per il gruppo dei neonati maggiormente pretermine (sotto le 32 settimane di EG) risulta di estremo interesse nella valutazione degli esiti delle gravidanze plurime, sia a medio che a lungo periodo. I nostri dati, raccolti in un network di area dimostrano che alcuni esiti maggiori alla dimissione sono maggiormente presenti nei nati da gravidanza plurima, soprattutto in quel gruppo di pretermine di 26-27 settimane dove l'intensità delle cure risulta massima rispetto al gruppo con età gestazionale inferiore e superiore.

Ribadendo l'importanza del profilo epidemiologico offerto dall'analisi di dati sanitari correnti, è necessario che la ricerca approfondisca ulteriormente il peso dei singoli fattori associati alla gravidanza plurima, con particolare attenzione a quelli maggiormente prevenibili, e si impegni sempre di più nella valutazione degli esiti a distanza attraverso studi di follow-up ben disegnati.

Bibliografia

1. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. *Seminars in Perinatology* 2002;26:239-49.
2. Russell RB, Petrini JR, Damus K, Mattison DR, Schwarz RH. The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstet Gynecol.* 2003;101:129-35.
3. Wilcox LS, Kiely JL, Melvin CL, Martin MC. Assisted reproductive technologies: Estimates of their contribution to multiple births and newborn hospital days in the United States. *Fertil Steril.* 1996;65:361-6.
4. Reynolds MA, Schieve LA, Martin JA, et al. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics.* 2003;111:1159-66.
5. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2006. *National vital statistics reports.* 2009;57(7). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2009.
6. European Perinatal Health Report: *better statistics for better health for pregnant women and their babies.* 2008. Disponibile all'indirizzo <http://www.europeristat.com/publications/european-perinatal-health-report.shtml>; ultima consultazione 15/4/2010.
7. Blondel B, Macfarlane AJ. Rising multiple maternity rates and medical management of subfertility. Better information is needed. *Eur J Pub Health.* 2003;13:83-6.
8. Blondel B, Kogan M, Alexander G, Dattani N, Kramer M, Macfarlane A & Wen SW. The impact of the increasing number of multiple births on the rates of preterm birth and low birthweight: an international study. *Am J Pub Health.* 2002;92:1323-30.

9. Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:587-91.
10. Bryan E. The impact of multiple preterm births on the family. *BJOG*. 2003; 110 Suppl 20: 24-28.
11. Edres L, Wilkins I. Epidemiology and Biology of Multiple Gestations. *Clin Perinatol* . 2005; 32: 301– 314.
12. Little J, Thompson B. Descriptive epidemiology. In: MacGillivray I, Campbell DM, Thompson B, eds. *Twinning and twins*. John Wiley and Sons, Ltd; 1988. p. 37–42.
13. Di Lallo D, Farchi S, Polo A, Natali A, Guasticchi G. *Le nascite nel Lazio, anno 2008*. Disponibile all'indirizzo: http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/tut_mat_inf_new/tut_mat_inf_index.php?menu=s411; ultima consultazione 01/02/10
14. Di Lallo D, Farchi S, Franco F. *Rapporto UTIN 2007-2008*. Disponibile all'indirizzo: http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/tut_mat_inf_new/tin/TIN.php?menu=s411; ultima consultazione 01/02/10.
15. Laziosanità-Agenzia di Sanità Pubblica. *Linee guida sul Taglio Cesareo (revisione Linee guida del 1999)*. Dicembre 2006. Disponibile all'indirizzo: http://www.asplazio.it/asp_online/tut_soggetti_deb/files/files_cesareo/LG_taglio_%20cesareo_revisione_LG_99.pdf; ultima consultazione 01/02/10.