

## MORTALITÀ MATERNA

Sabrina Senatore (a), Serena Donati (a), Alessandra Ronconi (b), Gruppo di lavoro Mortalità Materna ISS-Regioni <sup>#</sup>

(a) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute,  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Istituto Nazionale di Statistica, Roma

### Definizioni e indicatori

La decima revisione della *International Classification of Disease (ICD-10)* (1) definisce la morte materna come la morte di una donna durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, indipendentemente dalla durata e dalla sede della gravidanza, per qualsiasi causa legata o aggravata dalla gravidanza o dal suo management, ma non per cause accidentali o incidentali.

La stessa revisione (ICD-10) distingue la morte materna in:

- *diretta*: morte causata da complicazioni ostetriche della gravidanza, parto e puerperio, da interventi, omissioni, trattamenti non corretti, o da una catena di eventi che possono risultare da ognuna delle cause precedenti;
- *indiretta*: morte causata da malattie preesistenti o insorte durante la gravidanza, non dovute a cause ostetriche dirette, ma aggravate dagli effetti fisiologici della gravidanza;
- *tardiva*: morte di una donna per cause ostetriche dirette o indirette, oltre i 42 giorni ma entro 1 anno dalla fine della gravidanza;
- *correlata*: morte di una donna in gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine, a prescindere dalla causa del decesso.

Rispetto alla precedente versione, l'ICD-10 ha introdotto due nuovi concetti, ossia la morte materna "correlata", che include i decessi per tutte le cause, comprese quelle precedentemente definite come accidentali e incidentali, e la morte materna "tardiva" che raccoglie i casi insorti tra 43 e 365 giorni dall'esito della gravidanza. La necessità di estendere la definizione di morte materna oltre i 42 giorni nasce dall'evidenza che il rischio rimane elevato fino a 6 mesi dal parto (2, 3). Inoltre, nei Paesi socialmente avanzati, il miglioramento della qualità assistenziale causa frequentemente un ritardo del decesso materno anche a seguito di gravi complicazioni ostetriche (3).

L'indicatore di esito più frequentemente utilizzato per rilevare il numero di morti materne è il rapporto di mortalità materna (*Maternal Mortality Ratio*: MMR) che esprime il rapporto tra il numero di morti materne dirette e indirette rilevate durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine e il totale dei nati vivi (1).

Il tasso di mortalità materna, espresso dal numero di donne morte durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine sul totale delle donne gravide, sarebbe l'indicatore più appropriato perché permetterebbe di utilizzare quale denominatore non i nati vivi, bensì il totale delle donne a rischio di morire a seguito di una gravidanza e/o di un suo esito. Purtroppo non è possibile rilevare e registrare il numero totale di donne che entrano in gravidanza perché parte delle gestazioni possono esitare in eventi, quali gli aborti spontanei precoci, che non richiedono alcun intervento sanitario e che pertanto sfuggono alla rilevazione sistematica. Per questo

---

<sup>#</sup> Vittorio BASEVI, Veronica CASOTTO, Achille CERNIGLIARO, Gabriella DARDANONI, Martina DE NISI, Domenico DI LALLO, Camilla LUPI, Luisa MONDO, Silvano PIFFER, Renato PIZZUTI, Arianna POLO, Raffaella RUSCIANI, Michele SANTORO, Daniela SPETTOLI, Nora VERDINI.

motivo il rapporto di mortalità materna, pur calcolando il numero di decessi materni sul numero di nati vivi e non sul numero di donne a rischio di morire, rappresenta l'indicatore adottato a livello internazionale. Da alcuni ricercatori il tasso di mortalità materna viene espresso come numero di morti materne, avvenute in un dato periodo di tempo, su 100.000 donne in età riproduttiva nello stesso arco temporale (4).

Per lo studio delle morti direttamente correlate a cause ostetriche, l'ICD-10 riporta un altro importante indicatore, ossia il "rapporto di mortalità materna ostetrico diretto" (*direct maternal mortality ratio*: DMMR) che è dato dal rapporto tra le sole morti materne dirette fino a 42 giorni dall'esito di gravidanza e il totale dei nati vivi.

È da sottolineare che, a livello internazionale, non tutti i Paesi adottano le stesse definizioni di mortalità materna.

Il sistema di sorveglianza inglese *Confidential Enquiries into Maternal and Child Health* (CEMACH), che dal 2009 è diventato *Center for Maternal and Child Enquires* (CMACE), include nelle morti materne tardive non solo le dirette e le indirette, come l'ICD 10, ma anche le morti da cause accidentali o incidentali definite *coincidental*. Inoltre, il rapporto di mortalità materna viene calcolato non sui nati vivi ma sulle *maternities*, ossia sul numero di gravidanze che esitano in un nato vivo di qualunque età gestazionale o in un nato morto a partire dalla 24<sup>a</sup> settimana + 6 giorni di gestazione e che devono essere notificati per legge (5).

Negli Stati Uniti, i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) e l'*American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) distinguono le "morti correlate alla gravidanza" (*deaths pregnancy-related*), intese come le morti entro un anno dal termine della gravidanza, indipendentemente dalla durata e dalla sede della gravidanza, per qualsiasi causa legata o aggravata dalla gravidanza o dal suo management, dalle "morti associate alla gravidanza" (*deaths pregnancy-associated*) che comprendono tutti i decessi avvenuti entro un anno dall'esito di gravidanza per qualunque causa (6).

Queste differenze producono stime diverse (7) rendendo molto complessi i confronti a livello internazionale.

In questo contesto di estrema eterogeneità nasce il progetto europeo Peristat, il cui obiettivo è l'individuazione di una serie di indicatori comuni e confrontabili per il monitoraggio e la valutazione della salute perinatale nell'Unione Europea (8). Tra i 10 indicatori "core", ossia essenziali, figurano il rapporto di mortalità materna e i rapporti specifici per età della donna e modalità del parto. Il rapporto di mortalità è definito come numero di morti materne dal primo trimestre di gravidanza al 42° giorno dal suo termine, per cause dirette o indirette, sul totale dei nati vivi. Tra gli indicatori raccomandati, utili per fornire un quadro più completo sulla salute perinatale, viene riportato il rapporto di mortalità materna specifico per causa di morte, definito come numero di morti materne durante la gravidanza o entro 42 giorni dal suo termine sul totale dei nati vivi per causa specifica. L'aver individuato un set di indicatori standard, tuttavia, non ha risolto una serie di problematiche tra cui, in primis, le forti differenze tra i sistemi di raccolta dati e i criteri di codifica delle patologie, che richiedono una certa cautela nei confronti internazionali.

## Metodologia

La fase del progetto dedicata alla rilevazione della mortalità materna ha visto la partecipazione del Piemonte, dell'Emilia Romagna, della Toscana del Lazio e della Sicilia. In queste Regioni risiede il 38% delle donne italiane in età fertile. I dati della Regione Campania, inizialmente coinvolta nello studio, sono stati successivamente esclusi dall'analisi della mortalità a causa di una criticità riscontrata del registro di mortalità regionale.

Ogni Regione ha aderito volontariamente allo studio e la selezione è stata fatta sulla base dei seguenti criteri di inclusione: un numero di nati per anno superiore a 30.000, la disponibilità di almeno tre anni di rilevazione dati e la localizzazione geografica in modo da garantire una buona rappresentatività dell'intero territorio nazionale.

La popolazione in studio è rappresentata da tutte le donne residenti decedute, di età compresa tra 15 e 49 anni, con almeno un ricovero per gravidanza o esito di gravidanza (aborto, interruzione volontaria di gravidanza, gravidanza ectopica, parto) nei 365 giorni precedenti la data del decesso.

I casi sono stati individuati incrociando i dati dei registri di mortalità (ReM) delle donne in età fertile con le schede di dimissione ospedaliera (SDO) aventi almeno uno tra i seguenti codici diagnosi o procedure:

- diagnosi principale o secondaria di complicazioni della gravidanza, parto e puerperio (codici ICD9 CM 630-677);
- diagnosi principale o secondaria di ricorso ai servizi sanitari per gravidanza (V22=gravidanza normale, V23=controllo di gravidanza ad alto rischio, V24=cure ed esami postpartum, V27=esito del parto, V28=ricerche prenatali);
- diagnosi principale o secondaria di nato vivo (V30,V39);
- procedura principale o secondaria ostetrica (codici di intervento 72=parto con forcipe, ventosa e parto podalico; 73= altri interventi di induzione o di assistenza al parto; 74= Taglio cesareo ed estrazione del feto; 75= altri interventi ostetrici);
- procedura principale o secondaria di dilatazione e raschiamento per Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) (codice intervento 69.01);
- procedura principale o secondaria di dilatazione e raschiamento a seguito di parto o aborto (codice intervento 69.02);
- procedura principale o secondaria di raschiamento dell'utero mediante aspirazione per IVG (codice intervento 69.51);
- procedura principale o secondaria di raschiamento dell'utero mediante aspirazione a seguito di gravidanza o aborto (codice intervento 69.52);
- procedura principale o secondaria di salpingectomia con rimozione di gravidanza tubarica (codice intervento 66.62).

In base alla disponibilità dei flussi di dati ReM/SDO nelle Regioni partecipanti, complessivamente il periodo preso in esame comprende gli anni 2000-2007.

Al fine di verificare la selezione dei casi, specie a seguito di eventuali incongruenze dovute ad errori di compilazione delle SDO, si è fatto ricorso al *Diagnosis-Related Group* (DRG) ostetrico (DRG 370-384) quale strumento di controllo.

I casi di morte materna entro e oltre 42 giorni sono stati selezionati sulla base della decima revisione dell'*International Classification of Diseases* (1).

Partendo dalle cause di morte riportate nei registri di mortalità (causa iniziale, intermedia, finale, violenta) e dalle diagnosi del/dei ricovero/i della donna, i casi selezionati sono stati successivamente suddivisi, in accordo con le definizioni ICD-10, in morte materna diretta e indiretta. Le morti avvenute entro 42 giorni dall'esito di gravidanza per cause incidentali e accidentali, che per definizione non rientrano né tra le dirette né tra le indirette, sono state classificate come correlate. Solo le morti materne dirette e indirette rientrano nella stima del rapporto di mortalità materna.

Entrando maggiormente nel dettaglio, sono state classificate come dirette le morti conseguenti a condizioni di natura esclusivamente ostetrica quali, ad esempio, l'eclampsia, l'embolia da liquido amniotico nonché il coriocarcinoma, e come indirette i decessi verificatisi a seguito di patologia e/o complicanza non ostetrica, insorta durante la gravidanza o in un periodo precedente, ma il cui decorso è stato presumibilmente peggiorato dallo stato di

gravidanza. Esempi di cause classificate come indirette sono le patologie cardio e cerebrovascolari, o le infezioni e sepsi non puerperali. In analogia con i criteri adottati dal sistema di sorveglianza del Regno Unito *Center for Maternal and Child Enquires*, è stato stabilito di far rientrare in questa categoria anche le morti dovute ai tumori maligni e ai suicidi.

Tra le morti materne indirette sono state inserite anche quelle dovute a tossicodipendenza, sebbene il sistema di sorveglianza anglosassone le classifichi come coincidenti. La scelta nasce dal fatto che vi sono evidenze che le madri tossicodipendenti hanno un rischio maggiore di andare incontro a complicazioni ostetriche quali, ad esempio, eclampsia, distacco prematuro della placenta, emorragia ostetrica da altre cause (9-13). Inoltre, l'abuso di sostanze stupefacenti è associato a una serie di condizioni, tra cui problemi cardiaci, malnutrizione, maggiore incidenza di infezioni e di patologie a trasmissione sessuale, problemi psichiatrici nonché cure ostetriche meno frequenti che possono influenzare negativamente il decorso della gravidanza (11, 14-17). Nell'ultimo report del CMACE (5), infatti, i casi di decessi di donne tossicodipendenti dovuti, ad esempio, a patologie cardiache, sono stati analizzati nei capitoli relativi alle morti indirette.

Ai casi identificati tramite le procedure di *record-linkage*, sono stati aggiunti quelli rilevati attraverso le schede di morte con indicazione di decesso in gravidanza o entro un anno dal parto e quelli identificati attraverso le SDO in gravidanza con modalità di dimissione "decesso".

L'attribuzione della causa di morte è stata definita in ISS (Istituto Superiore di Sanità) dopo attenta validazione dei dati disponibili in collaborazione con i clinici coinvolti a livello regionale.

Per casi particolari (circa il 10% del totale) è stato necessario un approfondimento delle cause del decesso richiedendo le cartelle cliniche.

I dati sono stati inviati dalle Regioni al Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'ISS dove si è proceduto alla pulizia dei file e all'analisi statistica mediante il software SPSS versione 17.0.

Sono stati calcolati i rapporti di mortalità materna per le morti dirette e indirette fino a 42 giorni e fino ad un anno dall'esito della gravidanza e il rapporto di mortalità materna diretto. Sono stati calcolati anche i MMR sulla base dei soli certificati di morte delle singole Regioni partecipanti.

Sulla base degli indicatori *Peristat core* (8), sono stati calcolati i rapporti di mortalità materna fino a 42 giorni stratificati per età della donna, per modalità di espletamento del parto, per nazionalità e per livello di istruzione delle donne, nonché i DMMR per causa specifica di morte.

Per la costruzione del denominatore del rapporto di mortalità materna è stata utilizzata la fonte ISTAT, bilancio demografico per i nati vivi, mentre per i MMR stratificati è stata calcolata una stima dei nati vivi attraverso le SDO di parto.

## Risultati

Tra il 2000 e il 2007, nelle Regioni partecipanti, sono stati registrati 1.001.292 nati vivi e sono state rilevate in totale 260 morti materne: 118 entro 42 giorni dall'esito di gravidanza e 142 tra 43 giorni e 1 anno. Sono state individuate, inoltre, 15 morti correlate (Tabella 1).

**Tabella 1. Numero di casi per tipo di decesso**

Regioni	Anni	Decessi	Morti materne ( $\leq 42$ giorni)				Morti materne (43-365 giorni)		
			Dirette	Indir.	Correlate	Non class.	Dirette	Indir.	Non class.
Piemonte	2000-02	26	5	5	2	0	0	14	0
Emilia R.	2001-07	68	10	10	7	0	2	37	2
Toscana	2001-06	33	8	4	2	0	2	15	2
Lazio	2001-05	77	18	12	4	2	2	36	3
Sicilia	2004-07	71	10	9	0	25	1	25	1
Totale	2000-07	275	51	40	15	27	7	127	8

L'età media delle donne decedute è di 33 anni (deviazione standard=5,73).

Il rapporto di mortalità materna, calcolato sul totale di 1.001.292 nati vivi per il periodo osservato, è pari a 11,8. Il dato mette in evidenza una sottostima del fenomeno pari al 75%, se confrontato con il dato nazionale ISTAT (MMR=3 per 100.000 nati vivi), e pari al 63% rispetto al rapporto calcolato attraverso le schede di morte ISTAT nelle sole Regioni coinvolte nello studio (MMR=4,4 per 100.000 nati vivi). I valori più bassi sono stati registrati al Nord e in Toscana, quelli più elevati nel Lazio e in Sicilia. I rapporti standardizzati, stratificati per età della donna, variano da 6,4 in Toscana a 24,1 per 100.000 in Sicilia (Tabella 2).

**Tabella 2. Mortalità materna entro 42 giorni**

Regioni	Anni	Nati vivi*	Morti materne ( $\leq 42$ giorni)	MMR grezzo per 100.000 nati vivi	MMR std**
Piemonte	2000-02	106.447	10	9,4	10,2
Emilia Romagna	2001-07	262.138	20	7,6	7,6
Toscana	2001-06	181.449	12	6,6	6,4
Lazio	2001-05	249.613	32	12,8	12,2
Sicilia	2004-07	201.645	44	21,8	24,1
Totale	2000-07	1.001.292	118	11,8	11,8

\* Fonte: ISTAT

\*\* popolazione standard: totale nati vivi – fonte: SDO di parto

Il rapporto di mortalità materna ostetrico diretto è risultato pari a 5,1 decessi per 100.000 nati vivi con differenze per area geografica comprese tra 3,8 in Emilia Romagna, 5,0 in Sicilia e 7,2 per 100.000 nel Lazio (Tabella 3).

**Tabella 3. Mortalità materna diretta entro 42 giorni**

Regioni	Anni	Nati vivi*	Morti materne dirette ( $\leq 42$ gg)	DMMR per 100.000 nati vivi
Piemonte	2000-02	106.447	5	4,7
Emilia Romagna	2001-07	262.138	10	3,8
Toscana	2001-06	181.449	8	4,4
Lazio	2001-05	249.613	18	7,2
Sicilia	2004-07	201.645	10	5,0
Totale	2000-07	1.001.292	51	5,1

\* Fonte: ISTAT

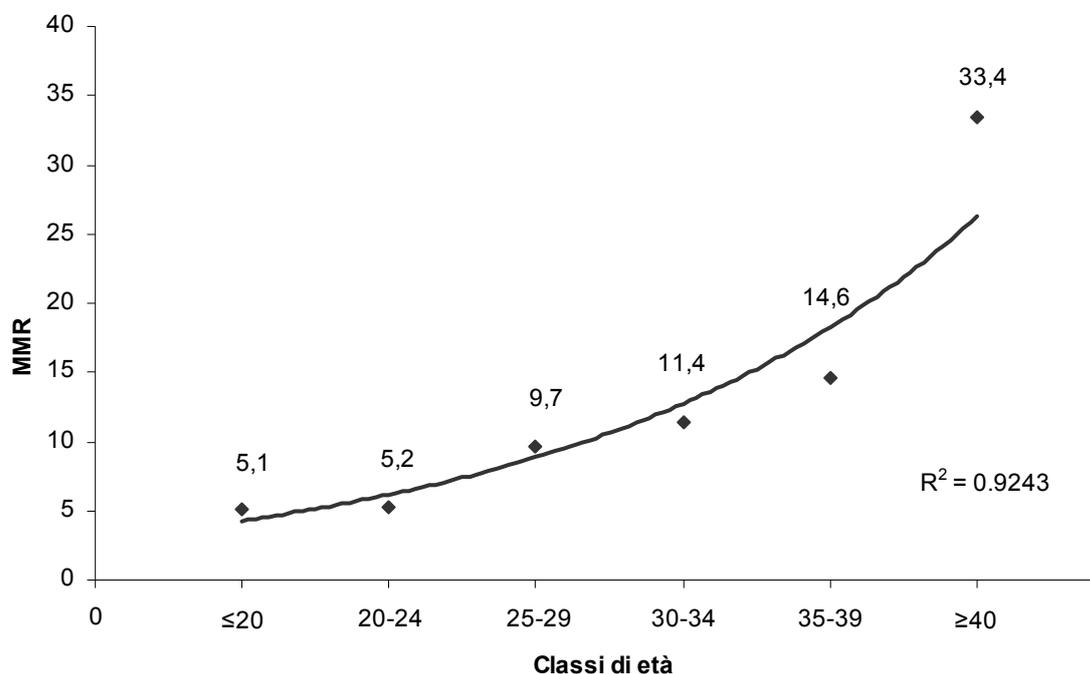
Calcolando i rapporti di mortalità materna per età della madre è emerso che le donne di età pari o superiore a 35 anni hanno un MMR pari a 17,7 rispetto al 9,8 per 100.000 rilevato tra le donne più giovani. Pertanto, in caso di età pari o superiore ai 35 anni, il rischio di mortalità è quasi doppio (RR=1,8; IC95% 1,2-2,6) (Tabella 4).

**Tabella 4. Mortalità materna entro 42 giorni per età della madre**

Regioni	Anni	Nati vivi*		Morti materne (≤42 giorni)		MMR per 100.000 nati vivi		RR (IC 95%)
		<35 aa	≥35 aa	<35 aa	≥35 aa	<35 aa	≥35 aa	
Piemonte	2000-02	80747	22.758	5	5	6,2	22,0	3,5 (1,0-12,3)
Emilia R.	2001-07	187851	69.642	13	7	6,9	10,1	1,5 (0,6-3,7)
Toscana	2001-06	129509	50.208	7	5	5,4	10,0	1,9 (0,6-5,8)
Lazio	2001-05	187187	70.737	18	14	9,6	19,8	2,1 (1,0-4,1)
Sicilia	2004-07	156572	40.704	30	14	19,2	34,4	1,8 (1,0-3,4)
Totale	2000-07	741866	254.049	73	45	9,8	17,7	1,8 (1,2-2,6)

\* Fonte: SDO di parto

Analizzando i rapporti di mortalità per classi di età della madre, si osserva un rischio di morte circa 7 volte maggiore tra le donne di età pari o superiore a 40 anni rispetto a quelle di età pari o inferiore a 20 anni e un aumento di circa 3 volte rispetto alle donne di 30-34 anni (Figura 1).



**Figura 1. MMR per classi quinquennali di età della madre**

Il rapporto di mortalità materna per modalità di espletamento del parto (Tabella 5) è pari a 12,8 in caso di taglio cesareo e 4,2 in caso di parto vaginale. Il rischio relativo di morte in caso di taglio cesareo è pari a 3 volte quello sperimentato dalle donne che partoriscono per via vaginale (RR=3,0; IC95% 1,9-4,9).

**Tabella 5. Mortalità materna entro 42 giorni per modalità di parto**

Regioni	Anni	Nati vivi*		Morti materne (≤42 giorni)		MMR per 100.000 nati vivi		RR (IC 95%)
		TC	Parto vaginale	TC	Parto vaginale	TC	Parto vaginale	
Piemonte	2000-02	30.440	72.891	2	2	6,6	2,7	2,4 (0,3-17,4)
Emilia R.	2001-07	80.873	176.681	13	6	16,1	3,4	4,7 (1,8-12,5)
Toscana	2001-06	49.239	129.373	4	1	8,1	0,8	10,1 (1,1-90,6)
Lazio	2001-05	103.850	152.186	13	5	12,5	3,3	3,8 (1,4-10,6)
Sicilia	2004-07	102.900	94.596	15	12	14,6	12,7	1,1 (0,5-2,5)
Totale	2000-07	367.302	625.727	47	26	12,8	4,2	3,0 (1,9-4,9)

\* Fonte: SDO di parto

Il rapporto di mortalità tra le donne straniere (Tabella 6) è risultato più alto (MMR=12,9) rispetto a quello delle italiane (MMR=11,7) con un RR di 1,1 (IC95% 0,6-1,9).

**Tabella 6. Mortalità materna entro 42 giorni per nazionalità della madre**

Regioni	Anni	Nati vivi*		Morti materne (≤42 giorni)		MMR per 100.000 nati vivi		RR (IC 95%)
		Straniere	Italiane	Straniere	Italiane	Straniere	Italiane	
Piemonte	2000-02	9.484	94.021	1	9	10,5	9,6	1,1 (0,1-8,6)
Emilia R.	2001-07	43.912	213.382	5	15	11,4	7,0	1,6 (0,6-4,5)
Toscana	2001-06	22.289	156.567	1	11	4,5	7,0	0,6 (0,1-5,0)
Lazio	2001-05	26.535	231.271	6	26	22,6	11,2	2,0 (0,8-4,9)
Sicilia	2004-07	6.252	191.244	1	43	16,0	22,5	0,7 (0,1-5,2)
Totale	2000-07	108.472	886.485	14	104	12,9	11,7	1,1 (0,6-1,9)

\* Fonte: SDO di parto

A causa dell'indisponibilità, in alcune Regioni, dell'informazione relativa al titolo di studio delle donne, il rapporto di mortalità materna per livello di istruzione della madre è stato calcolato solo per il Lazio e il Piemonte. In queste due Regioni il rapporto per le donne con basso livello di istruzione (definito come pari o inferiore alla licenza media inferiore) è uguale, rispettivamente, a 16,8 e 13,5 per 100.000 nati, mentre per le donne più istruite (con titolo di studio pari o superiore alla licenza media superiore) è pari a 8,8 e 8,7 con un RR complessivo pari a 1,8 (IC95% 1,0-3,4) (Tabella 7).

**Tabella 7. Mortalità materna entro 42 giorni per livello di istruzione della madre**

Regioni	Anni	Nati vivi*		Morti materne (≤42 giorni)		MMR per 100.000 nati vivi		RR (IC 95%)
		Istruz. bassa**	Istruz. alta***	Istruz. bassa**	Istruz. alta***	Istruz. bassa**	Istruz. alta***	
Piemonte	2000-02	44.529	45.821	6	4	13,5	8,7	1,6 (0,4-5,5)
Emilia R.	2001-07							-
Toscana	2001-06							-
Lazio	2001-05	101.435	147.192	17	13	16,8	8,8	1,9 (0,9-3,9)
Sicilia	2004-07							-
Totale	2000-07	145.964	193.013	23	17	15,8	8,8	1,8 (1,0-3,4)

\* Fonte: SDO di parto; \*\* istruzione bassa: nessuna+elementare+media inferiore; \*\*\* istruzione alta: media superiore+laurea

Il rapporto di mortalità materna calcolato per le morti tardive avvenute tra 43 e 360 giorni dal termine di gravidanza è pari a 14,2 per 100.000 con valori che variano a livello regionale da 10,5 in Toscana a 16,4 nel Lazio (Tabella 8).

**Tabella 8. Mortalità materna tardiva**

Regioni	Anni	Nati vivi*	Morti materne tardive (43-365 giorni)	MMR per 100.000 nati vivi
Piemonte	2000-02	106.447	14	13,2
Emilia R.	2001-07	262.138	41	15,6
Toscana	2001-06	181.449	19	10,5
Lazio	2001-05	249.613	41	16,4
Sicilia	2004-07	201.645	27	13,4
Totale	2000-07	1.001.292	142	14,2

\*Fonte: ISTAT

Delle 118 morti materne avvenute entro 42 giorni, 51 (43%) sono state classificate come dirette, 40 (34%) come indirette e 27 (23%) sono risultate inclassificabili perché non è stato possibile risalire alla causa di morte. Tra i decessi avvenuti entro 42 giorni dall'esito di gravidanza, sono stati individuati anche 15 morti correlate: 9 accidentali, 4 da incidenti stradali e 2 omicidi. La causa più frequente di morte materna diretta entro 42 giorni, (Tabella 9) è rappresentata dalle emorragie ostetriche (57%) seguite dalle tromboembolie (21%) e dai disordini ipertensivi della gravidanza (10%). Nello specifico, dei 29 decessi per emorragie ostetriche, 8 si sono verificati per atonia uterina *post-partum*, 5 per distacco di placenta, 4 per placenta *praevia*, 2 per gravidanza ectopica, 2 per difetti della coagulazione *post-partum* e 8 per cause non note.

**Tabella 9. Cause delle morti materne dirette entro 42 giorni e DMMR specifici per causa. Anni 2000-2007**

Cause	N	%	DMMR causa-specifici per 100.000 nati vivi
Emorragia ostetrica	29	57	2,9
Tromboembolia	11	21	1,1
Disordini ipertensivi della gravidanza	5	10	0,5
Infezione/Sepsi	3	6	0,3
Embolia da liquido amniotico	2	4	0,2
Causa non nota	1	2	0,1
Totale	51		5,1

I disordini cardiovascolari (30%), i problemi cerebrovascolari (27%) e le neoplasie (20%) sono risultati, invece, le cause più frequenti delle 40 morti materne indirette avvenute entro 42 giorni dal termine di gravidanza (Tabella 10).

**Tabella 10. Cause delle morti materne indirette entro 42 giorni. Anni 2000-2007**

Cause	N	%
Disordini cardiovascolari	12	30
Disordini cerebrovascolari	11	27
Neoplasie	8	20
Altre cause	3	7
Suicidi	2	5
Tossicodipendenza	2	5
Infezioni/Sepsi	1	3
Causa non nota	1	3
Totale	40	

Per quanto riguarda i 142 decessi tardivi avvenuti tra 43 giorni e un anno dal termine della gravidanza, 127 (89%) sono stati classificati come indiretti, 7 come diretti e 8 come causa non nota. La Tabella 11 riporta le cause dei 7 casi di morti dirette tardive di cui 3 sono secondari a un tumore della placenta.

**Tabella 11. Cause delle morti materne dirette tardive. Anni 2000-2007**

Cause	N
Tumore della placenta	3
Embolia da liquido amniotico	1
Emorragia ostetrica (distacco di placenta)	1
Iperensione complicante la gravidanza	1
Causa non nota	1
Totale	7

La causa principale delle morti indirette tardive è rappresentata dalle neoplasie (46%), seguite dai suicidi (15%), dai disordini cerebrovascolari (14%) e dalle patologie cardiovascolari (12%) come riportato in Tabella 12.

**Tabella 12. Cause delle morti materne indirette tardive. Anni 2000-2007**

Cause	N	%
Neoplasie	58	46
Suicidi	19	15
Problemi vascolari e cerebrovascolari	18	14
Problemi cardiovascolari	15	12
Infezioni/Sepsi	6	5
Tossicodipendenza	4	3
Tromboembolia	3	2
Altre cause	3	2
Causa non nota	1	1
Totale	127	

Entrando nel dettaglio delle morti materne secondarie a neoplasia, il tumore registrato più di frequente è quello mammario (19%), seguito da leucemia e linfoma che insieme costituiscono il 9% dei casi. Dei 15 decessi dovuti a cause correlate, 9 sono dovuti a cadute o altri infortuni, 4 a incidenti stradali e 2 a omicidi.

## Discussione

Tra il 2000 e il 2007, nelle 5 Regioni che hanno preso parte allo studio, sono stati identificati 260 morti materne entro 365 giorni dall'esito di gravidanza. Il rapporto di mortalità calcolato attraverso il *record-linkage* è pari a 11,8 per 100.000 nati vivi e ha messo in luce una sottostima del 63% delle morti materne rilevate attraverso i soli certificati di morte. Il risultato è in linea con quanto osservato nei Paesi che hanno validato il dato del flusso di mortalità ottenuto attraverso i soli certificati di morte e che hanno rilevato percentuali di sottostima del MMR variabili dal 20% in Francia (18) e Svizzera (19) al 30%-40% nei Paesi Bassi (20, 21), Austria (22) e Regno Unito (5) fino al 60% in Finlandia e al 93% in Massachusetts (23).

I rapporti di mortalità materna di altri Paesi europei variano tra 6 e 12 decessi per 100.000 nati vivi (5, 18, 19, 21, 24-27). Tuttavia, le differenti fonti di dati e metodologie utilizzate per l'identificazione e la classificazione dei casi impongono cautela nei confronti internazionali (28). In Europa, il Regno Unito, la Francia e i Paesi Bassi hanno attivato sistemi nazionali di sorveglianza delle morti materne che investigano i casi incidenti mediante indagini confidenziali.

Nel Regno Unito il rapporto di mortalità materna, per il periodo 2006-2008, è pari a 6,7 per 100.000 nati vivi, utilizzando i certificati di morte per l'identificazione dei decessi, ma sale a 11,4 per 100.000 gravidanze che esitano in un nato vivo di qualunque età gestazionale o in un nato morto a partire dalla fine della 24<sup>a</sup> settimana, identificando i casi attraverso il sistema delle *Confidential Enquiries* (5).

Anche la Francia, dal 1996, ha istituito, parallelamente alla raccolta routinaria delle morti materne attraverso i flussi correnti, un sistema di sorveglianza *ad hoc* attraverso il quale è stato stimato un MMR, per il periodo 2001-2006, pari a 9,6 per 100.000 nati vivi, valore superiore rispetto al MMR di 8,0 calcolato attraverso le stime ufficiali (18).

Il sistema di sorveglianza olandese ha rilevato, tra il 1993 e il 2005, un MMR di 12,1 mentre quello calcolato attraverso le stime ufficiali per lo stesso periodo è pari a 8,1 per 100.000 nati vivi (21).

In Danimarca, tra il 2002 e il 2006, è stato calcolato un MMR pari a 8,0 per 100.000 nati vivi (29) grazie all'istituzione di un sistema di sorveglianza delle morti materne basato su procedure di audit clinico simili alle indagini confidenziali del Regno Unito.

Negli altri Paesi i dati relativi alle morti materne provengono o dall'analisi dei soli certificati di morte o da studi condotti *ad hoc* utilizzando metodologie diverse. Ricorrendo al *record-linkage* tra i registri di nascita e le schede di dimissione ospedaliera tra il 1972 e il 2005 in Finlandia è stato stimato un MMR pari a 5,7 per 100.000 nati vivi (30), tra il 1991 e il 2000 nelle Fiandre è stato stimato un MMR di 5,8 per 100.000 nati vivi (31).

La potenziale sottostima del MMR nei Paesi che non hanno migliorato la rilevazione e la difficoltà nel confrontare dati ottenuti mediante diversi sistemi di rilevazione potrebbero spiegare per quale motivo nella classifica pubblicata di recente su *Lancet* (32) l'Italia è stata definita, erroneamente, il Paese con il più basso rapporto di mortalità materna al mondo pari a 4 per 100.000 nati vivi. In base ai risultati del nostro studio, l'Italia presenta un MMR più elevato rispetto alla media dell'Europa occidentale (MMR=7, range 7-8) come pure rispetto ad altri Paesi, quali l'Inghilterra e la Francia che, con analoghi livelli di assistenza sanitaria ma migliori sistemi di

rilevazione, in base alla classifica del *Lancet* presentano, rispettivamente, MMR pari a 8 (range 7-10) e 10 (range 9-12) per 100.000 nati vivi.

Confrontando i rapporti di mortalità materna delle singole Regioni in studio, è stata osservata un'importante differenza nelle Regioni del Nord rispetto a quelle del Centro e del Sud. Il rapporto di mortalità materna più basso è stato osservato in Emilia-Romagna (MMR=7,6), quello più alto in Sicilia (MMR=24,1). Analoga variabilità per area geografica si riscontra anche per altri indicatori di salute riproduttiva quali la proporzione di tagli cesarei e il tasso di mortalità neonatale che risultano entrambi maggiori al Sud rispetto al Nord del Paese (33).

Il rapporto specifico per età evidenzia un rischio doppio di mortalità per le donne oltre i 35 anni di età in analogia con quanto descritto in letteratura (31, 34, 35). Per comprendere la ricaduta di questa associazione va sottolineato che in Italia, come nella gran parte dei Paesi ad avanzato sviluppo economico, la proporzione di donne che partoriscono oltre i 35 anni di età ha registrato un incremento notevole negli anni passando dal 9% nel 1981 al 29% nel 2007 (36).

Tra le donne sottoposte a TC rispetto a quelle che hanno partorito per via vaginale è stato rilevato un MMR circa 3 volte maggiore. Questo risultato è in linea con quanto descritto nell'ultimo rapporto europeo sulla salute perinatale (37) e nelle indagini confidenziali inglesi, francesi e olandesi (5, 18, 21). Purtroppo i flussi informativi utilizzati nel nostro studio non permettono di risalire alle indicazioni del TC, pertanto non è possibile stimare la reale associazione tra cesareo e mortalità materna. Difatti, a causa delle complicazioni materne che giustificano l'indicazione all'intervento chirurgico, una maggiore mortalità materna è attesa in caso di TC. Tuttavia è stato dimostrato che il cesareo rappresenta un fattore di rischio indipendente per la mortalità materna (38) e una recente *survey* dell'OMS, condotta in 9 Paesi asiatici, conclude affermando che, per migliorare gli esiti materni e neonatali, il TC dovrebbe essere effettuato solo in caso di appropriate indicazioni mediche (39).

L'incremento del MMR tra le donne straniere, descritto anche a livello europeo (5, 18, 21, 40), nel nostro studio non è risultato statisticamente significativo (12,9 vs 11,7; RR=1,1; IC95% 0,6-1,9). Bisogna sottolineare, però, che l'analisi presentata riguarda dati grezzi che comprendono sia le donne di nazionalità straniera provenienti da Paesi economicamente avanzati sia quelle di Paesi in via di sviluppo. Sebbene l'assistenza al percorso nascita tra le straniere sia complessivamente migliorata nel nostro Paese, permangono delle differenze e complessivamente gli indicatori di qualità dell'assistenza alla nascita tra le donne straniere sono leggermente peggiori se paragonati alle donne italiane. Benché l'etnia e lo stato di migrante in letteratura siano frequentemente associati ad una maggiore probabilità di peggiori esiti perinatali quali maggiore rischio di mortalità e morbosità materna, di parto pretermine e di basso peso alla nascita, tuttavia non è ancora chiaro se l'etnia rappresenti di per sé un fattore di rischio o sia invece un marker surrogato di una costellazione di altri fattori di rischio quali il basso stato socio-economico, il basso livello di istruzione e l'inadeguata nutrizione.

A tal proposito è stato rilevato un maggiore rapporto di mortalità materna tra le donne con bassa scolarità rispetto alle donne con alto livello di istruzione (15,8 vs 8,8; RR=1,8; IC95% 1,0-3,4) che conferma come la disponibilità di dati relativi alle donne in età riproduttiva sia preziosa per migliorare le nostre capacità di comprensione delle disuguaglianze nella salute materna e per sviluppare appropriate politiche e strategie di supporto.

Nonostante il numero di morti rilevate sia basso, l'atteso aumento del rapporto di mortalità materna al crescere dell'età della donna e le differenze in base alla modalità di parto, alla nazionalità e al livello di istruzione riportate in letteratura e rilevate anche nei nostri dati rappresentano una conferma della qualità metodologica del lavoro e della capacità di riflettere accuratamente l'andamento del fenomeno.

Tra le morti dirette, che rappresentano il 22% del totale delle morti materne rilevate, la quasi totalità è avvenuta in gravidanza o entro 42 giorni dal suo esito. Come in altri Paesi europei

l'emorragia ostetrica (57%) le tromboembolie (21%) e l'ipertensione complicante la gravidanza (10%) si confermano le cause più frequenti di morte diretta. I nostri dati non si discostano da quelli riportati in un precedente lavoro condotto in Italia nel quale l'emorragia rappresentava il 23% e l'ipertensione il 20% (41).

Diversi studi condotti in Europa e in USA (42-44) hanno evidenziato come buona parte delle morti dirette siano evitabili. Occorre promuovere idonee misure di prevenzione tenendo presente gli aspetti legati all'appropriatezza dei percorsi diagnostico-terapeutici, all'integrazione e alla continuità dell'assistenza, all'appropriata informazione delle persone assistite e alla qualità della documentazione clinica.

Il 64% del totale delle morti materne rilevate rientra nelle morti indirette. Il dato è in linea con quanto registrato in altri Paesi socialmente avanzati dove si è assistito a un aumento delle morti materne indirette (5, 45) in parte ascrivibile al cambiamento delle caratteristiche demografiche delle donne in gravidanza, quali l'età avanzata e le diverse etnie e in parte al miglioramento dell'assistenza alle emergenze ostetriche.

Come rilevato nel Regno Unito (5, 46), anche nella nostra casistica tra le cause indirette figurano ai primi posti le neoplasie (40%), le patologie cardio e cerebrovascolari (34%) e i suicidi (13%). In particolare, nella nostra casistica le neoplasie costituiscono, complessivamente, un terzo del totale delle morti materne indirette, dato in linea con quanto riportato a livello internazionale (5, 47-49). L'esatta incidenza dei tumori in gravidanza non è ancora stata calcolata, ma si stima attorno a un caso ogni 1000 gravidanze. Tuttavia, si è concordi nell'ipotizzare che tale valore sia destinato ad aumentare in considerazione della sempre maggiore tendenza delle donne a posticipare la gravidanza in età avanzata (47).

Anche i suicidi associati alla gravidanza sono un fenomeno da non sottovalutare tanto che nel Regno Unito sono risultati, per il biennio 2000-2002, la causa in assoluto più frequente di morte materna indiretta (46).

Nei Paesi socialmente avanzati, la causa più frequentemente associata ai suicidi dopo il parto è la depressione grave o la psicosi *post-partum* (51). È lecito ipotizzare che il nostro studio, come altri condotti con metodologia simile (52), possa aver sottostimato il fenomeno perché alcuni dei 9 casi registrati come correlati a caduta o altri infortuni potrebbero essere, in realtà, suicidi che sono stati misclassificati al momento dell'accertamento del decesso.

È da precisare che, per quanto riguarda la classificazione dei decessi da tumori, non vi è concordanza a livello internazionale, fatta eccezione per il coriocarcinoma che è inequivocabilmente correlato in modo diretto alla gravidanza.

Nelle indagini confidenziali del Regno Unito (5), come specificato nel paragrafo relativo alla metodologia, sono state classificate come indirette solo le morti associate a tumori ormono-dipendenti, ematologici, cutanei e cerebrali. Non rientrano nella categoria questi stessi tumori che si trovano, già prima della gravidanza, in stadi avanzati di malattia e che vengono classificati, insieme a ogni altra forma di neoplasia, come *coincidental*.

Anche in Francia (18), Paesi Bassi, (21) Danimarca (29, 53) e Finlandia (24, 30) attraverso appositi sistemi di sorveglianza e studi *ad hoc*, l'attribuzione delle morti materne da suicidio e tumore maligno presenta criteri eterogenei. La mancanza di una modalità di classificazione comune dei tumori e dei suicidi sottende una certa difficoltà, più che per altre condizioni cliniche, nel risalire alla eventuale associazione con la gravidanza. Il caso dei suicidi, ad esempio, continua ad essere oggetto di dibattito tra gli esperti (18) dal momento che rimane aperta la questione se considerarli morti indirette o incidentali/accidentali. Non è semplice, infatti, stabilire se la depressione sia insorta durante il puerperio o se, invece, fosse presente già prima della gravidanza. Quanto ai tumori, non vi sono forti evidenze in merito all'effetto della gravidanza sul decorso dei tumori e viceversa. In genere, viene riconosciuto un ruolo della gravidanza sull'accelerazione della crescita di alcune neoplasie, in particolare di quelle ormono-dipendenti (5, 54, 55). Tuttavia, è stato dimostrato che, a

parità di stadiazione, la prognosi della malattia nelle gestanti non si discosta da quella delle altre donne. Durante la gravidanza, tuttavia, è più alto il rischio di un ritardo nella diagnosi sia per la minor frequenza con cui le donne si sottopongono a screening, fatta eccezione per il tumore della cervice, sia per la tendenza a sottovalutare sintomi erroneamente attribuiti alla gestazione (5, 48, 54, 56).

Alla luce di quanto detto, è importante raccogliere le informazioni relative a questi due fenomeni per consentire una migliore comprensione delle cause e dei fattori di rischio che contribuiscono al verificarsi del decesso.

L'assistenza al di sotto dello standard risulta frequentemente associata alla mortalità materna (5). Infatti, il sistema di sorveglianza *Confidential Enquiries into Maternal Death in the United Kingdom* (46) sottolinea che le cause principali di morti materne sono riconducibili a fattori clinico-assistenziali e organizzativi fra cui: la mancanza di adeguata comunicazione tra professionisti, l'incapacità di apprezzare la gravità del problema, la diagnosi non corretta, il trattamento subottimale/non appropriato, la mancata revisione da parte di uno specialista esperto, la mancanza di posti letto in terapia intensiva o la sua eccessiva distanza e la mancanza di sangue e derivati. I dati retrospettivi del nostro studio hanno reso difficoltoso l'approfondimento delle cause, in particolare dei decessi indiretti tardivi e, quindi, l'identificazione di eventuale assistenza sotto lo standard.

Nonostante la metodologia adottata per la rilevazione dei casi nel presente studio sia stata accurata, non è possibile escludere che i risultati finali possano parzialmente sottostimare il rapporto di mortalità materna dal momento che il *linkage* potrebbe non aver rilevato casi relativi alle donne decedute a seguito di un esito di gravidanza avvenuto al di fuori della Regione e, nonostante i controlli previsti dal protocollo, i casi con errori nelle variabili da linkare. Inoltre, alcune morti materne classificate come "possibili o incerte" ed escluse dall'analisi avrebbero potuto essere conteggiate se fosse stata disponibile una maggiore e migliore documentazione, in particolare per alcune cause di morti indirette e tardive.

## Conclusioni

Ridurre le morti materne, prevenendo quelle evitabili, e minimizzare gli esiti di salute a seguito di complicazioni della gravidanza, parto e puerperio, sono aspetti di importanza cruciale nella pratica ostetrica e rappresentano una priorità di salute pubblica anche nel nostro Paese.

La morte materna non rappresenta un evento discreto bensì il culmine di un processo il cui monitoraggio, oltre all'identificazione e alla registrazione delle morti materne, richiede anche la raccolta di informazioni sui percorsi che esitano nella morte materna. Dal momento che i Paesi che hanno istituito un sistema di sorveglianza della mortalità materna come la Francia e il Regno Unito stimano che dal 40% al 60% delle morti materne siano prevenibili mediante un'analisi delle cause e una loro correzione, riteniamo che per sviluppare, implementare e valutare politiche volte alla prevenzione delle morti evitabili, comprendere le cause sia più importante che definire l'esatto numero di nuovi casi di morti annue.

Sebbene le morti materne in Italia, come in altri Paesi socialmente avanzati, siano eventi poco frequenti, tuttavia la revisione sistematica delle circostanze e delle patologie che hanno portato al decesso attraverso pratiche di *audit* permanente rappresenta un elemento essenziale per l'assistenza alla maternità e per la sorveglianza della salute perinatale.

Quanto emerso da questo studio mette in luce la necessità di istituire anche in Italia un sistema di sorveglianza sul modello delle *confidential enquires* del Regno Unito che permetta di monitorare non solo l'andamento del fenomeno, ma anche i suoi determinanti al fine di migliorare la qualità e la sicurezza dell'assistenza alla gravidanza, parto e puerperio e di ridurre al minimo la mortalità materna evitabile.

## Bibliografia

1. World Health Organization, *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Tenth Revision*. Geneva: WHO; 2004. Volume 2-2<sup>nd</sup> ed.
2. Ronsmans C, Graham WJ; Lancet Maternal Survival Series steering group. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet* 2006;368:1189-200.
3. Høj L, da Silva D, Hedegaard K, Sandström A, Aaby P. Maternal mortality: only 42 days? *BJOG* 2003;110:995-1000.
4. van den Broek NR, Falconer AD. Maternal mortality and Millennium Development Goal 5. *British Medical Bulletin* 2011;99:25-38.
5. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O'Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118 Suppl 1:1-203.
6. Lang CT, King JC. Maternal mortality in the United States. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22:517-31.
7. Tran T, Roberson E, Borstell J, Hoyert DL. Evaluation of pregnancy mortality in Louisiana using enhanced linkage and different indicators defined by WHO and CDC/ACOG: challenging and practical issues. *Matern Child Health J* 2011;15:955-63.
8. Peristat Monitoring and Evaluating Perinatal Health in Europe. Disponibile all'indirizzo: [http://www.sahha.gov.mt/showdoc.aspx?id=46&filesource=4&file=WEB\\_PERISTAT\\_Indicators.pdf](http://www.sahha.gov.mt/showdoc.aspx?id=46&filesource=4&file=WEB_PERISTAT_Indicators.pdf); ultima consultazione 26/08/2011.
9. Pinto SM, Dodd S, Walkinshaw SA, Siney C, Kakkar P, Mousa HA. Substance abuse during pregnancy: effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:137-41.
10. Kennare R, Heard A, Chan A. Substance use during pregnancy: risk factors and obstetric and perinatal outcomes in South Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:220-5.
11. Vucinovic M, Roje D, Vucinovic Z, Capkun V, Bucat M, Banovic I. Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei Med J* 2008;49:705-13.
12. Fajemirokun-Odudeyi O, Lindow SW. Obstetric implications of cocaine use in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 15;112:2-8.
13. Bishai R, Koren G. Maternal and obstetric effects of prenatal drug exposure. *Clin Perinatol* 1999;26:75-86.
14. Velasquez EM, Anand RC, Newman WP 3rd, Richard SS, Glancy DL. Cardiovascular complications associated with cocaine use. *J La State Med Soc* 2004; 156:302-10.
15. Swift W, Copeland J, Hall W. Characteristics of women with alcohol and other drug problems: findings of an Australian national survey. *Addiction* 1996; 91:1141-50.
16. Gerada C, Ferrel M. Management of the pregnant opiate user. *Br J Hosp Med* 1990; 43:138-41.
17. Grandey M, Cresswell T, Duerden J, Mannion K. *Drug Misuse in Pregnancy in the Northern and Yorkshire Region*. Occasional Paper No. 06 2002. Disponibile all'indirizzo: [http://www.dur.ac.uk/ne.pho/view\\_file.php?c=349](http://www.dur.ac.uk/ne.pho/view_file.php?c=349); ultima consultazione: 23/04/2012.
18. National Expert Committee on Maternal Mortality (CNEMM). *Report of the National Expert Committee on Maternal Mortality France, 2001-2006*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011.
19. Fässler M, Zimmermann R, QuackLötscher KC. Maternal mortality in Switzerland 1995-2004. *Swiss Med Wkly* 2010;140:25-30.

20. Schuitemaker N, Van Roosmalen J, Dekker G, Van Dongen P, Van Geijn H, Gravenhorst JB. Underreporting of maternal mortality in The Netherlands. *Obstet Gynecol* 1997;90:78-82.
21. Schutte JM, Steegers EA, Schuitemaker NW, Santema JG, de Boer K, Pel M, Vermeulen G, Visser W, van Roosmalen J; Netherlands Maternal Mortality Committee. Rise in maternal mortality in the Netherlands. *BJOG* 2010;117:399-406.
22. Karimian-Teherani D, Haidinger G, Waldhoer T, Beck A, Vutuc C. Under-reporting of direct and indirect obstetrical deaths in Austria, 1980-98. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2002;81:323-7.
23. Deneux-Tharoux C, Berg C, Bouvier-Colle MH, Gissler M, Harper M, Nannini A, Alexander S, Wildman K, Breart G, Buekens P. Underreporting of pregnancy-related mortality in the United States and Europe. *Obstet Gynecol* 2005;106:684-92.
24. Gissler M, Kauppila R, Meriläinen J, Toukoma H, Hemminki E. Pregnancy associated deaths in Finland 1987-1994-definition problems and benefits of record linkage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:651-7.
25. Gissler M, Deneux-Tharoux C, Alexander S, Berg CJ, Bouvier-Colle MH, Harper M, Nannini A, Bréart G, Buekens P. Pregnancy-related deaths in four regions of Europe and the United States in 1999-2000: characterisation of unreported deaths. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:179-85.
26. Wildman K, Bouvier-Colle MH and the MOMS Group. Maternal mortality as indicator of obstetric care in Europe. *Br J Obstet Gynecol* 2004;111:164-9.
27. Atrash HK, Alexander S, Berg CJ. Maternal mortality in developed countries: not just a concern of the past. *Obstet Gynecol* 1995;86:700-5.
28. Salanave B, Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Alexander S, Macfarlane A. Classification differences and maternal mortality: a European study. MOMS Group. MOTHERS' Mortality and Severe morbidity. *Int J Epidemiol* 1999;28:64-9.
29. Bødker B, Hvidman L, Weber T, Møller M, Aarre A, Nielsen KM, Sørensen JL. Maternal deaths in Denmark 2002-2006. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:556-62.
30. Tikkanen M, Gissler M, Metsäranta M, Luukkaala T, Hiilesmaa V, Andersson S, Ylikorkala O, Paavonen J, Nuutila M. Maternal deaths in Finland: focus on placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1124-7.
31. Temmerman M, Verstraelen H, Martens G, Bekaert A. Delayed childbearing and maternal mortality. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:19-22.
32. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, Ahn SY, Wang M, Makela SM, Lopez AD, Lozano R, Murray CJ. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. *Lancet* 2010;375:1609-23.
33. Ministero della Salute, Dipartimento della Qualità, Direzione Generale del Sistema Informativo, Ufficio di Direzione Statistica. *Certificato di assistenza al parto (CeDAP)- Analisi dell'evento nascita-Anno 2008*. Ministero della Salute; 2011.
34. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 or more. *Hum Reprod* 2000;15:2433-7.
35. Ziadeh S, Yahaya A. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265:30-3.
36. WHO. *European health for all database (HFA-DB)*, World Health Organization Regional Office for Europe. Disponibile all'indirizzo: <http://www.euro.who.int/hfad>; ultima consultazione 23/04/2012.
37. EURO-PERISTAT. *European Perinatal Health Report – better statistics for better health for pregnant women and their babies*. EURO-PERISTAT; 2008. Disponibile all'indirizzo: [www.europeristat.com](http://www.europeristat.com); ultima consultazione 23/04/2012.
38. Deneux-Tharoux C, Carmona E, Bouvier-Colle M, Bréart G. Post partum maternal mortality and Caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:541-8.

39. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Gülmezoglu AM, Souza JP, Taneepanichskul S, Ruyan P, Attygalle DE, Shrestha N, Mori R, Nguyen DH, Hoang TB, Rathavy T, Chuyun K, Cheang K, Festin M, Udomprasertgul V, Germar MJ, Yanqiu G, Roy M, Carroli G, Ba-Thike K, Filatova E, Villar J; World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health Research Group. Method of delivery and pregnancy outcomes in Asia: the WHO global survey on maternal and perinatal health 2007-08. *Lancet* 2010;375:490-9.
40. Luque Fernández MÁ, Gutiérrez Garitano I, Cavanillas AB. Increased risk of maternal deaths associated with foreign origin in Spain: a population based case-control study. *Eur J Public Health* 2011;21:292-4.
41. Biaggi A, Paradisi G, Ferrazzani S, De Carolis S, Lucchese A, Caruso A. Maternal mortality in Italy, 1980-1996. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;14:144-9.
42. Schuitemaker NW, Gravenhorst JB, Van Geijn HP, Dekker GA, Van Dongen PW. Maternal mortality and its prevention. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;42:S31-5.
43. Bouvier-Colle MH, Varnoux N, Breart G. Maternal deaths and substandard care: the results of a confidential survey in France: Medical Expert Committee. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:3-7.
44. Kilpatrick SJ, Crabtree KE. MD, MSPH; Kemp A, Geller S. Preventability of maternal deaths: comparison between Zambian and American referral hospital. *Obstet Gynecol* 2002;100:321-6.
45. Schutte JM, de Jonge L, Schuitemaker NW, Santema JG, Steegers EA, van Roosmalen J. Indirect maternal mortality increases in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:762-8.
46. Lewis G (Ed.). *Why Mothers Die 2000-2002 Midwifery Summary and Key Findings-The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London: Confidential enquiries into maternal and Child Health (CEMACH); 2004.
47. Surbone A, Peccatori F, Pavlidis N. Why is the topic of cancer and pregnancy so important? Why and how to read this book. *Recent Results Cancer Res* 2008;178:1-2.
48. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002;7:279-87.
49. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, Thill M, Luedders DW, Kelling K, Hornemann A, Bohlmann MK. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285:195-205.
50. Pavlidis NA. Cancer and Pregnancy. *Ann Oncol* 2000;11:247-53.
51. World Health Organization. *Mental health aspects of women's reproductive health : a global review of the literature*. Geneva: WHO; 2009. Disponibile all'indirizzo: [whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563567\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563567_eng.pdf); ultima consultazione 23/04/2012.
52. Gissler M, Hemminki E, Lönnqvist J. Suicides after pregnancy in Finland, 1987-94: register linkage study. *BMJ* 1996;313:1431-4.
53. Andersen BR, Westergaard HB, Bødker B, Weber T, Møller M, Sørensen JL. Maternal mortality in Denmark, 1985-1994. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:124-8.
54. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature. Part I. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51:125-34.
55. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update* 2001;7:384-93.
56. Pereg D, Koren G, Lishner M. Cancer in pregnancy: gaps, challenges and solutions. *Cancer Treat Rev* 2008;34:302-12.