#### **MOGOI**

Organo Ufficiale dell'Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

- **Rapporto Aifa**Caratteristiche della popolazione
  e prescrizione dei farmaci in gravidanza
- 14 lvgAggiornate le Linee di indirizzo sulla Ru486.Sì all'aborto farmacologico senza ricovero
- **25 Vaccinazioni**Come prepararsi ad un autunno caldo

# Gyneco Aogoi

NUMERO 5 - 2020 - BIMESTRALE - ANNO XXXI

# 'TALIA' 'CONOUSTA' IL PRIMO TRAPIANTO DI UTERO

# RAPPORTO CEDAP

- Nascono meno bambini
- Calano i cesarei, ma sono sempre troppi



**APRIAMO QUESTO NUMERO CON IL RAPPORTO CEDAP RELATIVO ALL'ANNO 2017. SI TRATTA DI UNO STRUMENTO INSOSTITUIBILE CHE PERMETTE DI AVERE UN QUADRO COMPLETO DELLE** GRAVIDANZE E DEI PARTI IN ITALIA. IL 2017 CI CONSEGNA uno scenario con

un trend di cui oggi siamo già ben consapevoli: continua a diminuire la natalità (anche le straniere fanno meno figli e quindi non compensano più il basso tasso delle italiane) ad aumentare l'età media al primo parto; la percentuale di tagli cesarei è sempre oltre il 32% con notevoli differenze fra gli ospedali (30,9%) e le case di cura (49,6%); aumentano le gravidanze ottenute mediante Pma.

**COME ABBIAMO GIÀ SEGNALATO** anche su Gyneco Aogoi, purtroppo i dati sono pubblicati con ritardo e questo ne limita molto l'utilizzo pratico: se fosse possibile ottenerli in tempi più brevi, se ogni Punto Nascita potesse avere accesso ai propri numeri sarebbe sicuramente più utile per un confronto e una valutazione all'interno delle équipe.

IN QUESTO NUMERO DI GYNECO c'è poi una notizia positiva che documenta l'eccellenza della ginecologia italiana: il primo trapianto di utero eseguito a Catania dall'équipe coordinata da Paolo Scollo che ci illustra le tappe percorse. È un traguardo importante per le donne e per tutti noi e apre nuove possibilità impensate fino a poco tempo fa.

**SEMPRE IN AMBITO NAZIONALE** 

riportiamo il Rapporto Aifa sui farmaci in gravidanza: sono dati molto interessanti e credo meritino una riflessione circa l'appropriatezza della prescrizione oltre ad offrirci lo spunto per articoli di approfondimento sui prossimi numeri.

L'AIFA HA POI DELIBERATO, in linea con quanto già applicato negli altri Paesi europei, l'accesso diretto alla contraccezione di emergenza anche per le minorenni, senza necessità di prescrizione medica.

**UNA NOTIZIA CHE CREDO** ci debba incentivare nel dare alle adolescenti le informazioni corrette sulla prevenzione della malattie sessualmente trasmissibili e sulla contraccezione e, nel caso di "incidenti", sull'uso consapevole della contraccezione di emergenza.

NON È FINITA QUI ad agosto è stata emanata, sempre dall'Agenzia del farmaco, la delibera sull'utilizzo del mifepristone e prostaglandine fino a 63 giorni ed anche in regime non ospedaliero. Pubblichiamo la documentazione, ma in ogni modo l'Aogoi si è attivata con un Corso FAD già disponibile on-line, come al solito gratuito, per tutti coloro che vorranno approfondire l'argomento; a questo proposito colgo l'occasione per ringraziare Marina Toschi e Anna Uglietti per il lavoro svolto, e tutte le colleghe ed i colleghi che hanno portato avanti, stanno conducendo e condurranno, i Corsi di formazione a distanza per consentirci di essere sempre aggiornati.

AFFRONTIAMO POI su questo numero di Gyneco argomenti più specifici della nostra attività quotidiana: dalla gestione clinica delle donne portatrici di mutazioni BRCA (un tema trattato dal GISS di oncologia, coordinato da Vito Trojano), alla colestasi in gravidanza (patologia talvolta non diagnosticata che può avere conseguenze importanti sul feto/neonato) alla emogasanalisi del neonato (come, quando e perché).

INOLTRE, FACCIAMO IL PUNTO sulla vaccinazione anti-influenzale, raccomandata dal Ministero a tutte le donne in gravidanza e volentieri pubblichiamo il punto di vista del medico di famiglia che ha, ovviamente, una visione più ampia ed evidenzia ulteriori problematiche.

**CONTINUANO POI LE RUBRICHE** dedicate alle esperienze all'estero, alle lettere che giungono in redazione e alle riflessioni di Carlo Maria.



ULTIMO MA NON ULTIMO, VI

RICORDO L'APPUNTAMENTO **ANNUALE DEL CONGRESSO NAZIONALE DI TUTTA LA GINECOLOGIA ED OSTETRICIA** ITALIANA CHE SI SVOLGERÀ **DAL 13 AL 16 DICEMBRE IN** MODALITÀ COMPLETAMENTE VIRTUALE, QUINDI VIA WEB. Sarà quindi un Congresso nuovo, diverso, a cui spero tutti parteciperemo: sarà accessibile on demand, potremo seguirlo anche in differita e a qualunque ora lo desideriamo. Non avremo perciò costi di spostamento, pernottamento ma ci collegheremo da casa, per assistere a sessioni sia live, sia registrate. In particolare tutti i GISS (Gruppi di Interesse Scientifico Speciale) avranno una sessione registrata con crediti Ecm ed è stata prevista un'occasione di confronto con una discussione in diretta mercoledì 16 dicembre. Credo sia un programma interessante che abbraccia le varie tematiche della ginecologia ed ostetricia, ci auguriamo possa davvero rappresentare una occasione di aggiornamento e di confronto, anche se a distanza.



### Buona lettura!

### Gyneco Aogoi

Organo Ufficiale dell'Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

Anno XXXI

**Presidente** Elsa Viora

**Comitato Scientifico** 

Claudio Crescini Giovanni Monni Pasquale Pirillo Carlo Sbiroli Sergio Schettini Carlo Maria Stigliano Vito Troiano Sandro Viglino

Direttore Responsabile Ester Maragò e.marago@hcom.it

**Editore** Edizioni Health Communication

**Pubblicità** Edizioni Health Communication via Vittore Carpaccio, 18 00147 Roma a.cicogna@hcom.it

Stampa **STRpress** 

Pomezia - Roma

**Abbonamenti** Annuo: Euro 26.

Singola copia: Euro 4 Reg. Trib. di Milano del 22.01.1991 n. 33 Poste Italiane Spa-Spedizione in abbonamento postale 70% - Dcb - Roma Finito di stampare: ottobre 2020 Tiratura 5.000 copie.

ristampa, anche parziali, di articoli e immagini del giornale sono formalmente vietate senza una preventiva ed esplicita autorizzazione da parte dell'editore. I contenuti delle rubriche sono espressione del punto di vista degli Autori. Questa rivista le è stata inviata tramite abbonamento: l'indirizzo in nostro possesso verrà utilizzato, oltre che per l'invio della

rivista, anche per l'invio d altre riviste o per l'invio di proposte di abbonamento. Ai sensi della legge 675/96 è nel suo diritto richiedere la cessazione dell'invio e/o l'aggiornamento dei dati in nostro possesso. L'Editore è a disposizione di tutti gli eventuali proprietari dei diritti sulle immagini riprodotte, nel caso non si fosse riusciti a reperirli per chiedere debita autorizzazione.

#### **CERTIFICATO DI ASSISTENZA AL PARTO**

### RAPPORTO CEDAP

- Nati 14 mila bimbi in meno in un anno.
- Ricorso al taglio cesareo in calo ma sempre sopra il 30%.
- Salgono le gravidanze con Pma.

Anche nel 2017 prosegue il calo delle nascite in tutte le aree del Paese: sono nati 461.284 bambini (nel 2016 erano 474.925). In calo ovviamente anche il numero di parti (452 mila contro i 466 mila dell'anno precedente). È quanto emerge dal Rapporto annuale del Ministero della Salute sull'evento nascita in Italia - CeDAP 2017, che illustra le analisi dei dati rilevati per l'anno 2017 dal flusso informativo del Certificato di Assistenza al Parto

**"NEL CORSO DEL 2017** – commenta il Ministero e nel Mezzogiorno in Campania e Sicilia. Le redella Salute – prosegue il calo delle nascite, in gioni in assoluto meno prolifiche sono invece Sartutte le aree del Paese. Il fenomeno è in larga misura l'effetto della modificazione della struttura per età della popolazione femminile ed in parte dipende dalla diminuzione della propensione ad avere figli. Le cittadine straniere hanno finora compensato questo squilibrio strutturale; negli ultimi anni si nota, tuttavia, una diminuzione della fecondità delle donne straniere. Il tasso di natalità varia da 6.1 nati per mille in Liguria e Sardele. Le Regioni del Centro presentano tutte, tranalla media nazionale. Nelle Regioni del Sud, i tassi di natalità più elevati sono quelli di Campania, Calabria e Sicilia che presentano valori superiori alla media nazionale".

Anche la fecondità mantiene l'andamento decrescente degli anni precedenti: nel 2017 il numero medio di figli per donna scende a 1,34 (rispetto a 1,46 del 2010). I dati per il 2017 danno livelli più elevati di fecondità al Nord nelle Province Autonome di Trento e Bolzano, in Friuli Venezia Giulia

degna, Basilicata e Molise.

Il tasso di mortalità infantile nel 2017 è pari a 2,81 bambini ogni mille nati vivi. Negli ultimi 10 anni tale tasso ha continuato a diminuire su tutto il territorio italiano, anche se negli anni più recenti si assiste ad un rallentamento di questo trend.

Permangono, inoltre, notevoli differenze territoriali. Il tasso di mortalità neonatale rappresenta la mortalità entro il primo mese di vita e contrigna a 10,2 nella Provincia Autonoma di Bolzano buisce per oltre il 70% alla mortalità infantile. I rispetto ad una media nazionale del 7,6 per mildecessi nel primo mese di vita sono dovuti principalmente a cause cosiddette endogene, legate ne il Lazio, un tasso di natalità con valori inferiori alle condizioni della gravidanza e del parto o a malformazioni congenite del bambino. La mortalità nel periodo post neonatale è invece generalmente dovuta a fattori di tipo esogeno legati alla qualità dell'ambiente igienico, sociale ed economico in cui vivono la madre e il bambino.

> DOVE SI PARTORISCE. L' 89,5% dei parti è avvenuto negli Istituti di cura pubblici ed equiparati, il 10,4% nelle case di cura e solo lo 0,1% altrove (altra struttura di assistenza, domicilio, etc).



**DOVE SI PARTORISCE** 

**89,5**%

Istituti di cura pubblici ed equiparati

Case di cura

Naturalmente nelle Regioni in cui è rilevante la presenza di strutture private accreditate rispetto alle pubbliche, le percentuali sono sostanzialmente diverse. Il 63,1% dei parti si svolge in strutture dove avvengono almeno mille parti annui. Tali strutture, in numero di 165 rappresentano il 36% dei punti nascita totali. Il 5,8% dei parti ha luogo invece in strutture che accolgono meno di 500 parti annui.

Le distribuzioni regionali per classi dei parti e per classi dei punti nascita evidenziano situazioni diversificate a livello regionale. Nel 2017 nelle Regioni del nord, tra le quali Piemonte, Emilia Romagna e Lombardia, oltre il 61% dei parti si è svolto in punti nascita di grandi dimensioni (almeno mille parti annui).

Un'organizzazione opposta della rete di offerta si registra nelle Regioni del Sud dove oltre il 40% dei parti si svolge in punti nascita con meno di mille parti annui. In particolare in Molise tutti i punti nascita hanno effettuato nel 2017 meno di mille parti annui.

Per quanto attiene alle Unità di Terapia Intensiva Neonatale (Tin) e alle Unità Operative di Neonatologia (Uotin), la presenza è rilevata attraverso





ECOGRAFIE PER PARTO

5,5

**Media nazionale** 

3,8

**Piemonte** 

7,1

Sardegna

l'anagrafica nazionale delle strutture di ricovero e dei reparti ospedalieri

L'Unità di Terapia Intensiva Neonatale è presente in 118 dei 451 punti nascita analizzati; 101 Unità Tin sono collocate nell'ambito dei 165 punti nascita dove hanno luogo almeno mille parti annui. Delle restanti 17 Uotin, 8 sono collocate in punti nascita che effettuano meno di 800 parti annui. Le Unità Operative di Neonatologia sono presenti in 219 punti nascita di cui 129 svolgono più di mille parti annui.

LE CARATTERISTICHE DELLE MADRI. Nel 2017, il 21% dei parti è relativo a madri di cittadinanza non italiana. Un fenomeno più diffuso nelle aree del Paese con maggiore presenza straniera, ovvero al Centro-Nord, dove più del 25% dei parti avviene da madri non italiane; in particolare, in Emilia Romagna e Lombardia, il 31% delle nascite è riferito a madri straniere. Le aree geografiche di provenienza più rappresentate, sono quella dell'Africa (27,7%) e dell'Unione Europea (24,4%). Le madri di origine Asiatica e Sud Americana costituiscono rispettivamente il 18,1 % ed il 7,5% delle madri straniere. L'età media della madre è di 32,9 anni per le italiane mentre scende a 30,4 anni per le cittadine straniere. I valori mediani sono invece di 33 anni per le italiane e 30 anni per le straniere. L'età media al primo figlio è per le donne italiane, quasi in tutte le Regioni, superiore a 31 anni, con variazioni sensibili tra le regioni del Nord e quelle del Sud. Le donne straniere partoriscono il primo figlio in media a 28,5 anni.

LA GRAVIDANZA. Nell'86,5% delle gravidanze il numero di visite ostetriche effettuate è superiore a 4 mentre nel 74,5% delle gravidanze si effettuano più di 3 ecografie. La percentuale di donne italiane che effettuano la prima visita oltre il primo trimestre di gravidanza è pari al 2,5% mentre tale percentuale sale al 11,8% per le donne straniere. Le donne con scolarità medio-bassa effettuano la prima visita più tardivamente: la percentuale di donne con titolo di studio elementare o senza nessun titolo che effettuano la prima visita dopo l'11° settimana di gestazione è pari al 12,9% mentre per le donne con 6 scolarità alta, la percentuale è del 2,5%. Anche la giovane età della donna, in particolare nelle madri al di sotto dei 20 anni, risulta associata ad un maggior rischio di controlli assenti (3,2%) o tardivi (1º visita effettuata oltre l'undicesima settimana di gestazione nel 14,9% dei casi).

Per quanto concerne le ecografie, nel 2017 a livello nazionale, sono state effettuate in media 5,5 ecografie per ogni parto, con valori regionali variabili tra 3,8 ecografie per parto nella Regione Piemonte e 7,1 ecografie per parto nella Regione Sardegna. Per il 74,5% delle gravidanze, si registra un numero di ecografie superiore a 3, valore raccomandato dai protocolli di assistenza alla gravidanza del Ministero della Salute. I dati rilevati evidenziano ancora il fenomeno dell'eccessiva medicalizzazione e del sovra-utilizzo di prestazioni diagnostiche in gravidanza. Il numero di ecografie effettuate non appare correlato al decorso della gravidanza.

Al	cuni	ind	ica	tori
de	emog	rafi	ci	

Fonte: ISTAT – Istituto Nazionale di Statistica Nota: Gli indicatori di mortalità sono riferiti all'area geografica di residenza

Regione	Aiiii	5 2017	AIIII0 2016				
	Tasso natalit□	Tasso fecondit□ totale	Tasso mortalit□ infantile			natale	Tasso mortalit□ infantile
				<1 giorno	1-6gg	1-29gg	1 mese e oltre
Piemonte	7	1,34	2,24	0,32	0,66	1,39	0,54
Valle d'Aosta	7,2	1,35	4,16	0,00	0,00	4,16	0,00
Lombardia	7,9	1,28	2,77	0,72	0,56	1,24	0,81
Trentino Alto Adige	9,2	1,39	3,27	0,89	0,79	1,88	0,50
Bolzano	10,2	1,62	0,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Trento	8,3	1,74	0,00	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Veneto	7,5	1,49	2,32	0,48	0,66	1,22	0,63
Friuli V.G.	6,7	1,36	2,01	0,47	0,83	1,42	0,12
Liguria	6,1	1,31	2,53	0,51	0,81	1,41	0,61
Emilia Romagna	7,4	1,35	2,02	0,46	0,29	0,87	0,69
Toscana	7	1,28	2,68	0,45	0,56	1,04	1,19
Umbria	6,9	1,24	1,73	0,16	0,32	0,63	0,94
Marche	7,0	1,25	1,92	0,61	0,35	0,52	0,78
Lazio	7,6	1,27	2,82	0,76	0,84	1,37	0,69
Abruzzo	7,2	1,24	2,48	0,70	0,40	0,89	0,89
Molise	6,9	1,19	0,96	0,48	0,00	0,00	0,48
Campania	8,6	1,35	3,20	0,95	0,72	1,53	0,72
Puglia	7,4	1,24	2,73	0,64	0,42	1,06	1,03
Basilicata	7	1,19	4,23	1,00	1,49	2,24	1,00
Calabria	8	1,28	4,80	1,50	1,56	2,18	1,12
Sicilia	8,2	1,35	3,96	1,03	0,94	1,80	1,13
Sardegna	6,1	1,32	2,57	1,24	0,19	0,67	0,67
ITALIA	7,6	1,34	2,81	0,71	0,66	1,31	0,80

Distribuzione regionale dei parti secondo il luogo dove essi avvengono

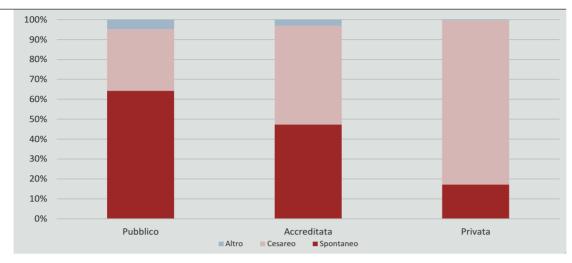
Regione	ı	Punto nascita	1	Domicilio	Altro	Totale	% Non indicato	Parti
	Pubblico	Accreditato	Privato	•			errato	
Piemonte	99,4	0,0	0,4	0,15	0,06	100,0	0,00	29.696
Valle d'Aosta	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	884
Lombardia	89,9	10,0	0,0	0,05	0,01	100,0	0,00	79.082
P.A. Bolzano	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	5.474
P.A. Trento	99,2	0,0	0,0	0,58	0,22	100,0	0,0	4.117
Veneto	99,6	0,0	0,0	0,30	0,07	100,0	0,0	35.975
Friuli Venezia Giulia	91,2	8,4	0,0	0,37	0,02	100,0	0,0	8.296
Liguria	99,9	0,0	0,0	0,1	0,0	100,0	0,01	9.168
Emilia Romagna	99,7	0,0	0,0	0,20	0,11	100,0	0,0	32.912
Toscana	100,0	0,0	0,0	0,02	0,00	100,0	0,0	26.316
Umbria	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	6.372
Marche	99,9	0,0	0,0	0,07	0,0	100,0	0,0	10.450
Lazio	85,1	13,9	0,9	0,0	0,0	100,0	0,0	43.907
Abruzzo	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	9.256
Molise	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	1.803
Campania	56,0	44,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	50.265
Puglia	87,8	12,2	0,0	0,07	0,00	100,0	0,0	30.198
Basilicata	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	4.042
Calabria	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,33	14.092
Sicilia	86,9	13,1	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	41.205
Sardegna	94,5	5,5	0,0	0,1	0,0	100,0	0,0	9.760
Totale	89,5	10,3	0,1	0,08	0,02	100,0	0,011	453.270

Distribuzione regionale delle visite di controllo effettuate in gravidanza

Regione	V	'isite di contr	ollo in gravid	anza (valori '	%)	Totale
	nessuna	<= 4	oltre 4	Totale	non indicato	
Piemonte	0,7	10,1	89,2	100,0	-	29.696
Valle d'Aosta	0,2	3,4	96,4	100,0	-	884
Lombardia	1,2	13,5	85,3	100,0	-	79.082
Prov. Auton. Bolzano	0,1	7,4	92,5	100,0	-	5.474
Prov. Auton. Trento	0,0	19,1	80,9	100,0	-	4.117
Veneto	0,3	12,1	87,6	100,0	0,2	35.975
Friuli Venezia Giulia	5,3	11,8	82,9	100,0	-	8.296
Liguria	1,0	5,4	93,6	100,0	5,5	9.168
Emilia Romagna	0,1	8,6	91,2	100,0	0,00	32.912
Toscana	0,3	10,6	89,1	100,0	1,0	26.316
Umbria	0,7	3,5	95,9	100,0	0,1	6.372
Marche	0,4	7,3	92,3	100,0	0,4	10.450
Lazio	-	-	-	-	100,0	43.907
Abruzzo	0,4	7,1	92,5	100,0	0,03	9.256
Molise	-	7,5	92,5	100,0	0,00	1.803
Campania	0,7	16,7	80,3	97,6	0,7	50.265
Puglia	0,3	14,5	85,3	100,0	-	30.198
Basilicata	1,1	12,3	86,6	100,0	0,1	4.042
Calabria	0,2	25,2	74,5	100,0	0,0	14.092
Sicilia	1,3	13,4	85,3	100,0	-	41.205
Sardegna	0,5	4,6	95,0	100,0	-	9.760
Totale	0,8	12,4	86,5	99,7	10,0	453.270

#### **CERTIFICATO DI ASSISTENZA AL PARTO**

Distribuzione dei parti secondo la modalità del parto e la struttura dove esso avviene



**PARTO CESAREO** 

Case di cura accreditate

**Ospedali** 

Nell'ambito delle tecniche diagnostiche prenatali invasive l'amniocentesi è quella più usata, seguita dall'esame dei villi coriali (nel 3,3% delle gravidanze) e dalla funicolo centesi (nello 0,4%). Sono state effettuate in media 6,2 amniocentesi ogni 100 parti con una diversificazione a livello regionale, nelle regioni meridionali si registra una percentuale al di sotto dell'8% mentre i valori più alti si hanno in Umbria (17,4%), in Liguria (10,1%) e nel Lazio (11,1%).

A livello nazionale alle madri con più di 40 anni il prelievo del liquido amniotico è stato effettuato nel 19,36% dei casi.

IL PARTO: SI CONFERMA IL RICORSO ECCESSIVO AL CESAREO. I dati relativi alla durata della gestazione sono stati analizzati partendo dalla classificazione European Perinatal Health Report 2013: parti pre-termine (tra 22 e 36 settimane di gestazione); parti estremamente pre-termine (tra 22 e 27 settimane di gestazione); parti molto pre-termine (tra 28 e 31 settimane di gestazione). Ogni 100 parti si registrano 6,9 parti pre-termine. Nei IL NEONATO. Sono stati rilevati 1.317 nati morti corpunti nascita con meno di 500 parti all'anno, la rispondenti ad un tasso di natimortalità, pari a frequenza dei parti pre-termine raggiunge il 3,73%, di questi il 3,97% è costituito da parti molto pretermine e l'2,03% è costituito da parti estremamente pre-termine. Nei punti nascita con meno di 500 parti e senza la presenza di Unità Operativa di Neonatologia e/o Terapia intensiva neonatale tali percentuali sono, rispettivamente 3,03%, 3,15%e 1,53%

Si conferma il ricorso eccessivo all'espletamento del parto per via chirurgica. In media, nel 2017 il

32,8% dei parti è avvenuto con taglio cesareo, con **TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSI**notevoli differenze regionali che comunque evidenziano che in Italia vi è un ricorso eccessivo all'espletamento del parto per via chirurgica. Rispetto al luogo del parto si registra un'elevata propensione all'uso del taglio cesareo nelle case di cura accreditate, in cui si registra tale procedura in circa il 49,6% dei parti contro il 30,9% negli ospedali pubblici. Il parto cesareo è più frequente nelle donne con cittadinanza italiana rispetto alle donne straniere: si ricorre al taglio cesareo nel 27,6% dei parti di madri straniere e nel 34,3% dei parti di madri italiane.

Prendendo in esame i parti vaginali dopo un precedente taglio cesareo, si registra nel 2017, a livello nazionale una percentuale pari al 13,2%; un fenomeno che si verifica quasi esclusivamente nei punti nascita pubblici dove circa il 14,5% dei parti con precedente cesareo avviene in modo spontaneo contro il 6,9% nelle case di cura private accreditate.

2,86 nati morti ogni mille nati, e registrati 5.226 casi di malformazioni diagnosticate alla nascita. L'indicazione della diagnosi è presente rispettivamente solo nel 36,3% dei casi di natimortalità e nel 89% di nati con malformazioni. L'1% dei nati ha un peso inferiore a 1.500 grammi ed il 6,4% tra 1.500 e 2.500 grammi. Nei test di valutazione della vitalità del neonato tramite indice di Apgar, il 99,3% dei nati ha riportato un punteggio a 5 minuti dalla nascita compreso tra 7 e 10.

Distribuzione regionale dei nati totali. vivi e nati morti

Regione	Nati totali	Nati vivi	Nati morti per 1000 nati
Piemonte	30.208	30.119	2,95
Valle d'Aosta	902	898	4,43
Lombardia	80.488	80.286	2,51
Prov. Auton. Bolzano	5.580	5.564	2,87
Prov. Auton. Trento	4.188	4.172	3,82
Veneto	36.585	36.483	2,79
Friuli Venezia Giulia	8.456	8.434	2,60
Liguria	9.363	9.309	4,06
Emilia Romagna	33.485	33.380	3,14
Toscana	26.834	26.770	2,39
Umbria	6.478	6.459	2,78
Marche	10.600	10.569	2,92
Lazio	44.756	44.680	1,70
Abruzzo	9.423	9.400	2,44
Molise	1.826	1.818	4,38
Campania	51.221	51.039	3,36
Puglia	30.776	30.670	3,44
Basilicata	4.098	4.089	2,20
Calabria	14.222	14.169	3,73
Sicilia	41.855	41.712	3,15
Sardegna	9.940	9.909	3,12
Totale	461.284	459.929	2,86

STITA. Il ricorso alla Pma risulta effettuato in media 2,12 gravidanze ogni 100 (9.641). A livello nazionale circa il 4,3% dei parti con procreazione medicalmente assistita ha utilizzato trattamento farmacologico. La tecnica più utilizzata è stata la fecondazione in vitro con successivo trasferimento di embrioni nell'utero (Fivet), seguita dal metodo di fecondazione in vitro tramite iniezione di spermatozoo in citoplasma (Icsi): la prima riguarda il 43.2% dei casi mentre la seconda il 35% dei casi. L'8,1% il trasferimento dei gameti maschili in cavità uterina. L'utilizzo delle varie metodiche è molto variabile dal punto di vista territoriale.

Nelle gravidanze con Pma il ricorso al taglio cesareo nel 2017 si è verificato nel 50,6% di casi. La percentuale di parti plurimi in gravidanze medicalmente assistite (17,5%) è sensibilmente superiore a quella registrata nel totale delle gravidanze (1,7%). Si osserva una maggiore frequenza di parti con Pma tra le donne con scolarità medio alta (3,6%) rispetto a quelle con scolarità medio bassa (0,91%) e tra le donne con età superiore ai 35 anni. La percentuale di parti con Pma aumenta al crescere dell'età, in particolare è pari al 10,8% per le madri con età maggiore di 40 anni.

I PARTI CLASSIFICABILI SECONDO ROBSON. Sono complessivamente pari a livello nazionale a 402.544, corrispondenti al 98,5% del totale dei parti avvenuti nei punti nascita pubblici, equiparati e privati accreditati. Le classi più rappresentate sono quelle delle madri primipare a termine, con presentazione cefalica (classe 1) e delle madri pluripare a termine, con presentazione cefalica e che non hanno avuto cesarei precedenti (classe 73); queste due classi corrispondono complessivamente a circa il 52,6% dei parti classificati che si sono verificati a livello nazionale nell'anno 2017. Si evidenzia inoltre che i parti nella classe 5, relativa alle madri con pregresso parto cesareo, rappresentano il 12,4% dei parti totali classificati a livello nazionale.

L'analisi del ricorso al taglio cesareo nelle classi di Robson evidenzia un'ampia variabilità regionale nelle classi a minor rischio, che includono in tutte le Regioni una percentuale molto elevata delle nascite, confermando la possibilità di significativi miglioramenti delle prassi organizzative e cliniche adottate nelle diverse realtà.



"UN EVENTO STORICO PER TUTTA LA RETE ITALIANA". Così il direttore del Centro nazionale trapianti, Massimo Cardillo ha definito il primo trapianto di utero eseguito il 21 agosto al Centro trapianti del Policlinico di Catania, in collaborazione con l'Azienda ospedaliera Cannizzaro. Un primato per la sanità italiana reso possibile grazie a un protocollo approvato proprio dal Cnt nel giugno 2018 e che ha incassato il parere positivo del Consiglio superiore di sanità, in linea con le norme per i trapianti sperimentali. A ricevere il trapianto una donna di 29 anni nata priva di utero a causa della sindrome di Rokitansky, rara patologia congenita.

DAL PRIMO PARTO DOPO TRAPIANTO DI UTERO umano in Svezia nel 2014, ad oggi le nascite riportate in letteratura sono circa 20 (solo 1 da donazione di utero espiantato da cadavere) con un numero complessivo di circa 45 trapianti eseguiti nel mondo. Il trapianto di utero nel mondo non è limitato alla donazione di organi da vivente ma anche da cadavere, unica modalità accettata in Italia nell'unico protocollo sperimentale in corso.

L'intervento tutto italiano è stato eseguito con successo da un'equipe chirurgica composta da Pierfrancesco e Massimiliano Veroux, Paolo Scollo e Giuseppe Scibilia.

E proprio il professor Scollo in queste pagine ci racconta tappe e modalità di questo eccezionale evento tutto italiano.



PAOLO SCOLLO

Direttore del dipartimento materno-infantile dell'azienda ospedaliera "Cannizzaro" di Catania

**IL TRAPIANTO DELL'UTERO** costituisce una nuova frontiera italiana per i trapianti d'organo ed è rivolto alle tante donne impossibilitate fisicamente ad avere una gravidanza.

Alle ore 2 circa del 22 agosto, a Catania, si è concluso con successo dopo quasi 6 ore di intervento chirurgico, il primo trapianto di utero su una paziente siciliana di 29 anni affetta dalla sindrome di Mayer Rokitansky Kuster Hauser (Mekh), malattia rara, congenita, che colpisce 1/4mila-1omila donne, caratterizzata dall'assenza o dal mancato sviluppo dell'utero e di parte o tutto il terzo superiore (a volte anche inferiore) della vagina.

Il percorso che ha portato alla disponibilità dell'utero ed al suo espianto, ha avuto inizio alle ore 2:00 del 21 agosto 2020, grazie alla volontà di una donatrice, una donna di 37 anni, toscana, morta improvvisamente per arresto cardiaco.

La paziente che ha ricevuto il trapianto: per 2 mesi sarà sottoposta a visite ginecologiche con biopsie quindicinali al collo dell'utero, per escludere un eventuale rigetto; a 6-8 mesi dal tra-

pianto potrà cercare la gravidanza e procedere all'impianto di massimo 3 embrioni ottenuti da ovociti già prelevati e congelati; in caso di gravidanza, verrà monitorata in modo stretto e personalizzato ed al momento del parto verrà eseguito un taglio cesareo; qualche mese dopo il parto, oppure dopo una seconda gravidanza o anche prima della menopausa, verrà poi sottoposta alla rimozione chirurgica dell'utero per poter sospendere la terapia immunosoppressiva iniziata al momento del trapianto, necessaria ad evitare il rigetto dell'organo.

#### IL TRAPIANTO D'UTERO: LO STUDIO ITALIANO

Nel giugno del 2018 (dopo una "gestazione" di circa 3 anni) veniva approvato dal Centro Nazionale Trapianti il protocollo sperimentale per il trapianto d'utero, disegnato da un gruppo multidisciplinare coordinato dal prof. Paolo Scollo, con la finalità di rendere possibile l'esecuzione di tale procedura nella popolazione italiana, sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti in centri internazionali già nel 2014 (anno di nascita del 1º bambino da utero trapiantato). Tale protocollo prevede varie fasi da svolgere nell'ambito del dipartimento materno infantile dell'ospedale Cannizzaro di Catania e presso il centro trapianti del Policlinico Universitario di Catania.

Il protocollo sperimentale, è composto da vari steps che coinvolgono una complessa organizzazione di specialisti: esperti in gestione ginecologica clinica, diagnostica e psicologica per la selezione delle pazienti, esperti in Procreazione medicalmente assistita per il prelievo ovocitario ed il congelamento degli ovociti, esperti in chirurgia ginecologica oncologica per la fondamentale ed imprescindibile expertise in anatomia ginecologica peritoneale ed extraperitoneale al fine di procedere con una adeguata preparazione dell'organo da asportare con i tessuti pericervicali, i legamenti, le strutture connettivali ed i rami vascolari necessari al reinnesto e per la preparazione della donna ricevente che deve spesso essere sottoposta ad una chirurgia complessa e personalizzata prima di poter ricevere il viscere espiantato, esperti in chirurgia vascolare e trapiantologia per la gestione dell'espianto, per la fase chirurgica delle anastomosi vascolari nell'impianto e per la gestione clinica della paziente con terapia immunosoppressiva, esperti in ostetricia per la gestione della successiva gravidanza.

Successivamente al trapianto, la paziente continuerà il suo monitoraggio per la diagnosi precoce di un eventuale rigetto che richiederebbe una terapia specifica immunosoppressiva in una fase iniziale o per porre (raramente) diagnosi di necessità di asportazione dell'organo.

Dopo 6-12 mesi dal trapianto la paziente, se in buon equilibrio con l'organo trapiantato, con flussi mestruali regolari, sarà preparata per ricevere un trasferimento embrionario dopo scongelamento e fertilizzazione degli ovociti presso il centro di Pma che conserva gli ovociti già prelevati nella prima fase del protocollo.

L'obiettivo del trapianto di utero è quello di ottenere una gravidanza ed un "bambino in braccio". Successivamente al successo di una fecondazione assistita, in termini di gravidanza, l'equipe di ginecologia e ostetricia dovrà seguire tale gravidanza, da considerare per definizione "a rischio",



L'ospedale Cannizzaro di Catania, dove è avvenuto il trapianto

fino al momento del parto con particolare attenzione ai nuovi livelli ormonali, ai cambiamenti che l'utero riceverà dalla crescita della gravidanza stessa o all'eventuale insorgenza di patologie della gravidanza. Al termine della gravidanza, verrà espletato il parto mediante taglio cesareo. Nelle migliori condizioni, tale procedura può essere eseguita per 2 gravidanze che, si spera, esitino in tagli cesarei al termine di gravidanza, e poi l'utero andrà rimosso dalla equipe di ginecologia per evitare successive problematiche legate a lunghi periodi di immunosoppressione.

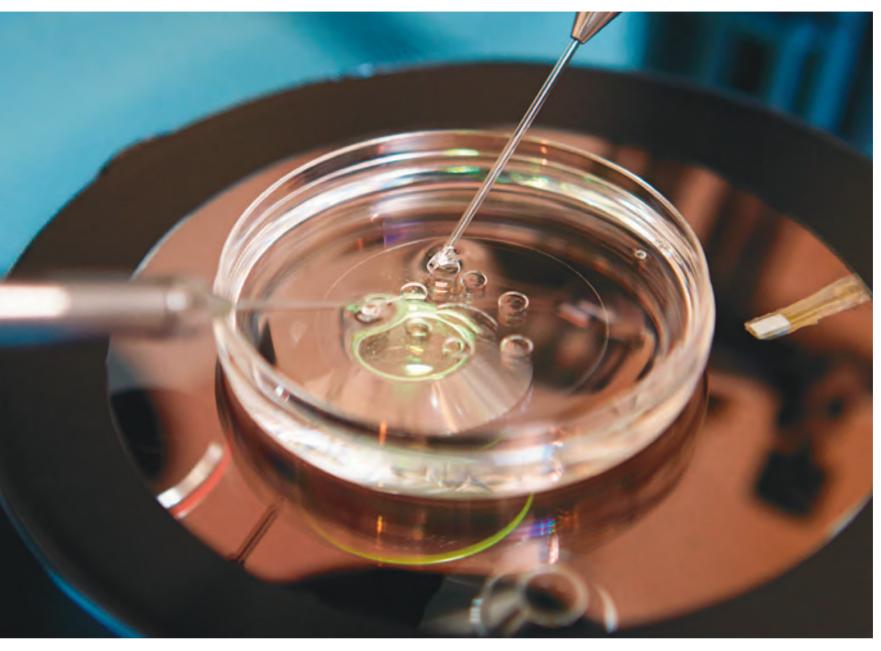
Le donne candidate al trapianto di utero donato post mortem devono avere almeno le seguenti caratteristiche:

- età compresa tra i 18 e i 40 anni;
- senza figli;
- con buona funzionalità delle ovaie;
- assenza di patologie tumorali presenti o ginecologiche pregresse;
- affette da sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser o alterazioni anatomiche congenite uterine complesse, incompatibili con la funzione dell'organo, o affette da sindrome di Asherman (aderenze che impediscono l'annidamento dell'embrione) o sottoposte ad asportazione dell'utero per patologia benigna od in occasione del parto ma senza figli;
- essere in possesso dei requisiti legali di accesso alla procreazione medicalmente assistita: donna coniugata o convivente, eterosessuale, maggiorenne e con compagno maggiorenne e vivente;
- aver superato test psicologici senza evidenza di alterazioni che potrebbero compromettere l'equilibrio psicofisico delle stesse.



#### La paziente ritenuta idonea

al termine del percorso ginecologico viene avviata ad una successiva valutazione presso il centro trapianti del policlinico di Catania, dove eseguirà accertamenti ematologici e strumentali per valutarne l'idoneità a ricevere il trapianto e ad eseguire terapia con immunosoppressori e viene valutato l'assetto immunologico per poterne poi definire la compatibilità con il donatore nel momento in cui si determinasse la disponibilità dell'organo



#### ITER DI SELEZIONE E PREPARAZIONE DELLA PAZIENTE **ED INSERIMENTO IN LISTA DI ATTESA:**

- Contatto telefonico oppure e-mail (*trapiantou*terocatania@gmx.com) della signora interessata a ricevere l'utero, con la unità operativa di ginecologia e ostetricia dell'ospedale Cannizzaro, per chiedere una valutazione d'idoneità.
- Appuntamento presso l'unità operativa di ginecologia dell'Ospedale Cannizzaro per colloquio e valutazione anamnestica e clinica e per esami fisici e strumentali preliminari.
- La paziente che soddisfa i requisiti previsti dal protocollo, e supera questa prima valutazione, viene avviata ad un successivo iter di accertamenti clinico-strumentali (esami ematochimici, ecografie, Rmn, etc.) per confermare la diagnosi e verificare se ci siano le condizioni anche psicologiche per il trapianto (esami infettivologici, esami per valutazione della riserva ovarica, consulenza psicologica, etc.).

Ouesto iter comporta un'attesa non quantificabile (da settimane a mesi) e garantisce solo l'accesso della paziente al protocollo mentre l'inserigli steps successivi.

La paziente ritenuta idonea, al termine del percorso ginecologico viene avviata ad una successiva valutazione presso il centro trapianti del policlinico di Catania, dove eseguirà accertamenti ematologici e strumentali per valutarne l'idoneità a ricevere il trapianto e ad eseguire terapia con immunosoppressori e viene valutato l'assetto immunologico per poterne poi definire la successivo reinnesto. La prima e fondamentale compatibilità con il donatore nel momento in cui

si determinasse la disponibilità dell'organo; certificata la idoneità dal punto di vista ginecologico, dal centro trapianti e dal punto di vista psicologico, la paziente può essere sottoposta a percorso di Pma per l'ottenimento di ovociti congelati, senza i quali il successivo percorso non può procedere.

Il centro di Pma dell'ospedale Cannizzaro (o, medianti accordi, il centro di Pma più vicino alla città della paziente, comunque secondo indicazioni e monitoraggio del centro Pma dell'ospedale Cannizzaro) procederà quindi con la stimolazione ormonale ed il prelievo ovocitario con congelamento di almeno 10 ovociti (considerando che ne verranno poi scongelati per la fertilizzazione circa 3 alla volta e che la percentuale di successo in termini di gravidanza è intorno al 30% per ciclo). A questo punto, riconfermati tutti i passaggi svolti e rivalutata la idoneità in tutti gli ambiti, la paziente viene inserita in una lista d'attesa nazionale, e attenderà una donatrice, rinnovando periodicamente alcuni parametri ematologici.

#### **TRAPIANTO**

mento in lista di attesa per il trapianto si otterrà Nel momento in cui si renderà disponibile una solo dopo aver completato tutte le valutazioni e donatrice, l'equipe ginecologica si articolerà in almeno 2 unità che unitamente all'equipe dei centro trapianti anch'essa composta generalmente da 2 unità, raggiungerà la città sede dell'espianto per formare un'unica equipe che interverrà sulla paziente deceduta, al fine di asportare l'organo uterino nel migliore dei modi con adeguato risparmio di strutture legamentose e del relativo albero vascolare al fine di garantire un adeguato valutazione a questo punto, viene eseguita

dall'equipe ginecologica che deve valutare la idoneità al trapianto della donna deceduta sia per le sue condizioni generali che di apparato genitale (in particolare ovviamente dell'utero), confermando la sua normalità morfologica e strutturale e l'assenza di alterazioni che ne inficino la funzione: solo allora si potrà procedere tecnicamente all'espianto. Contemporaneamente un'altra equipe ginecologica di 1-2 unità, provvederà a contattare la paziente ricevente, già in lista, selezionata in base alla compatibilità del profilo immunologico, ed organizzare il ricovero presso il centro trapianti di Catania, collaborando con le unità del reparto di ricovero del centro trapianti, per l'accoglienza e la preparazione della paziente. Successivamente l'utero espiantato ed adeguatamente conservato per il trasporto, verrà preparato per il trapianto con adeguata ricostruzione delle terminazioni vascolari e l'equipe ginecologica si occuperà di procedere con l'intervento

Certificata la idoneità dal punto di vista ginecologico, dal centro trapianti e dal punto di vista psicologico, la paziente può essere sottoposta a percorso di Pma per l'ottenimento di ovociti congelati, senza i quali il successivo percorso non può procedere



chirurgico di preparazione della pelvi (con eventuali asportazione di abbozzi uterini e preparazione delle aree chirurgiche che dovranno accogliere le anastomosi vascolari), eseguendo poi le connessioni utero-vaginali e legamentose con l'organo da impiantare e, dopo il tempo chirurgico dei chirurghi del centro trapianti che provvederanno agli innesti vascolari, concludendo con la verifica di stabilità uterina e con la chiusura addominale.

La successiva degenza post-operatoria varia da 10 a 14 gg in assenza di complicanze a breve termine, al fine di valutare l'esito chirurgico e le prime fasi di adattamento anche alle terapie immunosoppressive (la incidenza di fenomeni di rigetto è di circa il 40% ma la maggior parte di questi fenomeni sono temporanei e si risolvono con la terapia medica).

Dopo la conferma della buona riuscita tecnica e della tolleranza immunologica dell'organo, la paziente verrà dimessa e monitorata secondo uno schema dettagliato che prevede visite seriate con controlli clinici e strumentali presso la divisione di ginecologia, per escludere un eventuale rigetto o diagnosticarlo in tempo per curarlo senza dover rimuovere l'organo.

#### PERCORSO PER LA GRAVIDANZA

Dopo 6-12 mesi di attesa, la paziente riceverà il **PROSPETTIVE FUTURE** trattamento presso il centro di Pma che conserva Il futuro del trapianto di utero utilizzerà nuovi piantato che verrà poi svolto presso la divisione di ginecologia dell'Ospedale Cannizzaro.

#### CONCLUSIONI

Il 21 Agosto, da quest'anno, con la realizzazione del 1º trapianto dell'utero in Italia, è diventato una data storica, da ricordare come pietra miliare del mondo della ginecologia e ostetricia italiana e per le donne affette da UFI che attribuendo il loro "senso della vita" alla possibilità di avere una gravidanza, se ne sentivano private, dovendo nascondere per anni la amarezza di vivere con questo

limite, per alcune insopportabile, e che oggi tornano a sorridere, grazie a questa nuova prospettiva terapeutica.

Questo primo trapianto di utero in Italia ha inoltre un importante significato tecnico-scientifico e trapianto di utero organizzativo che sottolinea come sia possibile ottenere successi importanti se alla base esiste una motivazione ed una capacità di collaborare ed unire le forze per mettere in campo le migliori conoscenze e possibilità tecniche di diversi gruppi specialistici che generano insieme un "organismo" complesso che si muove all'unisono compiendo azioni che i singoli da soli non potrebbero neanche pensare, e ancor di più, un significato umano e sociale perché curando una patologia così subdola, nascosta dietro una apparente normalità esteriore, colpisce pesantemente il mondo interiore delle donne che ne sono affette e la loro naturale, instintiva, primordiale e mai sopita necessità di essere madri, di avere la capacità di esserlo, finalità prima ed ultima della nostra specie. Le vere protagoniste di questo percorso sono però sia le donne che ricevono l'utero, che in modo accorato hanno chiesto per anni di avere la speranza di poter essere curate, sia le donne che donano il loro utero e che grazie al loro gesto, regalano quella speranza.

gli ovociti per le procedure di induzione della gra- metodi per valutare i destinatari, i donatori e gli vidanza. In caso di gravidanza, la Uo di gineco- organi, come la mappatura angiografica, preologia e ostetricia dell'Ospedale Cannizzaro provperatoria o anche perioperatoria, semplificando vederà a controllare la paziente e il feto fino al la procedura e migliorando il risultato. Ci saranparto. Successivamente al parto/ai parti, si deci- no certamente anche altre opzioni chirurgiche, derà il timing per l'asportazione dell'utero tra- come i metodi laparoscopici e robotici, con la possibilità di ridurre la durata della chirurgia ed i ri schi concomitanti sia per i riceventi che per i donatori vivi. Attualmente sono in corso ampi sforzi nell'area degli organi bioingegnerizzati per scopi di trapianto e l'utero non costituisce un'ecce-

La tecnologia dell'organo, essendo ancora agli inizi, persegue due strade: la prima riguarda gli organi donati, non adatti al trapianto, che sono decellularizzati e la seconda alternativa comporta una matrice sintetica. I due diversi tipi di matrici, quindi, dopo un processo di ricellularizzazione da

Il futuro del utilizzerà nuovi metodi per valutare i destinatari, i donatori e gli organi, come la mappatura angiografica, preoperatoria o anche perioperatoria, semplificando la procedura e migliorando il risultato

parte delle cellule staminali dei riceventi, devono essere trapiantati e, in teoria, funzionerebbero come qualsiasi altro organo trapiantato con il maggior beneficio che non sarebbe necessaria alcuna immunosoppressione. Nel momento in cui il trapianto di utero entrerà nell'arena clinica in una prospettiva più ampia, i richiedenti saranno certamente un pool con ampie diversità, sia dal punto di vista medico che psicologico. Sarà della massima importanza quindi continuare a sviluppare e migliorare i protocolli psicologici con una valutazione ed un supporto approfonditi in modo sistematico e strutturato.

Il trapianto di utero è stato un passo avanti nel campo della medicina riproduttiva e finora ha mostrato un notevole successo. Prima di introdurre il trapianto di utero in un contesto generale più ampio, molte altre attenzioni sono necessarie: gravidanze monitorate per valutare i principali rischi ostetrici, inclusi aborto, preeclampsia, nascita pretermine e ritardo della crescita fetale. Il concetto di trapianto di utero verrà sicuramente ampliato nel prossimo futuro. Gli anni di intensa collaborazione tra chirurghi ginecologi e trapiantologi, patologi e anestesisti sono il fattore più importante nel raggiungimento di un buon esito di questa nuova procedura. Con più casi trattati nel prossimo futuro, da parte di nuovi team e centri chirurgici, ci si può aspettare una più ampia varietà di complicazioni ma anche di risultati o di semplificazioni della tecnica con riduzione dei tempi operatori ed aumento dei successi complessivi in termini di trapianto in senso stretto e poi di gravidanze.

#### **AIFA**



# Report Aifa I farmaci in gravidanza

Acido folico e progesterone i più prescritti anche se talvolta in modo inappropriato. Le italiane ne assumono più delle straniere

IL 73,1% DELLE DONNE ha ricevuto almeno una pre- Il Report segnala però come i farmaci a "maggior scrizione durante la gravidanza, il 57,1% nei tre trimestri precedenti la gravidanza e il 59,3% nei tre trimestri successivi al parto.

È quanto emerge dal primo rapporto che Aifa dedica specificamente all'uso dei farmaci in gravidanza. Le Regioni coinvolte nello studio, rappresentative delle diverse aree geografiche del Paese, sono: Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia e Sardegna. Sono state incluse nello studio le donne di età compresa tra i 15-49 anni che hanno avuto un parto tra il 1° aprile 2016 e il 31 marzo 2018 (pari al 59% dei parti). In testa all'elenco dei farmaci più prescritti in gravidanza rientrano quelli della categoria terapeutica del sangue e degli organi emopoietici (47,9%, con un picco di prevalenza nel primo trimestre). Seguono gli antimicrobici per uso siste- rale". Anche quando si parla di farmaci in gravimico (33,2%), i farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (20,8%), i farmaci attivi sul i preparati ormonali sintetici, esclusi ormoni sessuali (11,2%). I quattro principi attivi maggiormente utilizzati in gravidanza sono l'acido folico (34,6%), il progesterone (19%), il solfato ferroso (18,8%) e l'amoxicillina/acido clavulanico (11,5%); i primi due con un utilizzo più concentrato nel primo trimestre, che decresce significativamente nel secondo e nel terzo, il solfato ferroso soprattutto nel terzo trimestre e l'amoxicillina/acido clavulanico stabile nel corso della gravidanza.

rischio di inappropriatezza prescrittiva sono i progestinici per la prevenzione dell'aborto spontaneo e gli antibiotici, quest'ultima in parte determinata dalla profilassi antibiotica per l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva, pur in assenza di raccomandazioni condivise che la sostengano".

Anche "il trend prescrittivo dell'acido folico, seppur con una verosimile sottostima del consumo reale per la disponibilità di prodotti acquistabili anche senza prescrizione medica, non sembra in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali. Queste sostengono la supplementazione quotidiana con acido folico nelle donne che programmano la gravidanza o non ne escludono la possibilità fin da prima del concepimento, per la prevenzione primaria dei difetti del tubo neudanza emerge una variabilità regionale nell'impiego dei farmaci che però "è maggiore durante la sistema gastrointestinale e metabolismo (12,1%) e gravidanza, mentre è più ridotta nei mesi che precedono e seguono la gravidanza". Complessivamente sono Lombardia e Veneto a mostrare le percentuali minori di prescrizione di farmaci in gravidanza in tutti i trimestri, e per tutte le Regioni si osserva un trend prescrittivo crescente all'aumentare dell'età materna.

Ma c'è anche una differenza tra le donne italiane e le straniere. "Le cittadine straniere hanno registrato complessivamente una prevalenza d'uso di farmaci minore rispetto alle italiane.

**CATEGORIE DEI FARMACI** PIÙ PRESCRITTI

**SANGUE E DEGLI** 

ORGANI EMOPOIETICI

ANTIMICROBICI PER USO SISTEMICO

SISTEMA GENITO LIRINARIO F ORMONI **SESSUALI** 

**GASTROINTESTINALE E METABOLISMO** 

PREPARATI ORMONALI SINTETICI, ESCLUSI GLI ORMONI SESSUALI

#### La sintesi del Rapporto

Caratteristiche della popolazione e prescrizione dei farmaci in gravidanza

SONO STATI ANALIZZATI i dati di uso dei farmaci in una coorte di 449.012 donne di età compresa tra i 15 e i 49 anni, che hanno partorito nel periodo compreso tra il 1º ottobre 2016 e il 30 settembre 2018, residenti al momento del parto in 8 Regioni italiane (Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Umbria, Lazio, Puglia e Sardegna). La coorte selezionata rappresenta il 5,9% della popolazione fertile delle Regioni considerate e il 59% delle donne in gravidanza italiane. Il 37,5% del totale aveva un'età >34 anni, il 19,8% era di cittadinanza straniera, l'1,8% ha avuto un parto gemellare.

Nell'arco temporale considerato il 73,1% delle donne in gravidanza assistibili ha ricevuto almeno una prescrizione farmaceutica durante la gravidanza, il 57,1% nei 3 trimestri precedenti la gravidanza e il 59,3% nei 3 trimestri successivi al parto, con un consumo maggiore all'aumentare dell'età della donna. I farmaci più prescritti in gravidanza rientrano nella categoria terapeutica del sangue e degli organi emopoietici (47,9%, con un picco di prevalenza nel primo trimestre), seguita dagli antimicrobici per uso sistemico (33,2%), dai farmaci del sistema genito-urinario e ormoni sessuali (20,8%), dai farmaci attivi sul sistema gastrointestinale e metabolismo (12,1%) e dai preparati ormonali sintetici, esclusi gli ormoni sessuali (11,2%). Nella sezione vengono inoltre riportati i primi venticinque principi attivi più prescritti nel corso della gravidanza e i primi 10 più prescritti per fascia di età

#### CATEGORIE TERAPEUTICHE

In questa sezione sono riportati i risultati dell'analisi della frequenza d'uso delle categorie terapeutiche più frequentemente utilizzate in gravidanza o maggiormente rilevanti dal punto di vista dei rischi derivanti dal loro utilizzo in gravidanza. In linea generale, i pattern prescrittivi delle categorie terapeutiche analizzate appaiono sostanzialmente in linea con i trattamenti di scelta in gravidanza. Tuttavia, in alcune condizioni, si registrano prescrizioni che non appaiono sostenute da principi di appropriatezza.

#### **AIFA**

Tra le categorie a rischio di inappropriatezza prescrittiva si segnala in particolare quella dei progestinici per la prevenzione dell'aborto spontaneo e quella degli antibiotici, quest'ultima in parte determinata dalla profilassi antibiotica per l'accesso alla diagnosi prenatale invasiva, pur in assenza di raccomandazioni condivise che la sostengano.

Appare meritevole di attenzione anche il trend prescrittivo dell'acido folico che, seppur con una verosimile sottostima del consumo reale per la disponibilità di prodotti acquistabili anche senza prescrizione medica, non risulta in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali che sostengono nelle donne che programmano la gravidanza o non ne escludono la possibilità la supplementazione quotidiana con acido folico fin da prima del concepimento per la prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale nella popolazione generale. Il profilo prescrittivo delle varie classi di farmaci per il trattamento di patologie croniche sembra essere in linea con la scelta di principi attivi compatibili con la gravidanza, anche se, in alcuni casi, permangono prescrizioni di farmaci (es. ACE-inibitori, sartani, acido valproico, statine) che meritano un attento monitoraggio e approfondimenti specifici in merito sia ai tempi che alle indicazioni di utilizzo. Anche le categorie a bassa prevalenza d'uso, come gli antitumorali, gli immunosoppressori, gli antivirali anti-HIV e gli anticoagulanti, nonostante il numero esiguo di prescrizioni, richiamano la necessità di un monitoraggio permanente dei pattern prescrittivi. Si tratta infatti di categorie di farmaci per lo più necessari a gestire condizioni cliniche complesse, per le quali è particolarmente importante una valutazione attenta dei rischi e dei benefici del trattamento, nonché della possibilità di abbandono della terapia.

#### VARIABILITÀ REGIONALE

In questa sezione sono presentati i risultati relativi alla valutazione della variabilità regionale dell'impiego dei farmaci nella coorte di donne in gravidanza in studio. La variabilità è minima nei trimestri che precedono la gravidanza, maggiore in gravidanza (dal 42,7% in Lombardia al 67,0% in Sardegna nel primo trimestre di gravidanza, dal 33,6% in Lombardia al 59,6% in Sardegna nel secondo trimestre, dal 34,2% in Lombardia al 55% in Sardegna nel terzo trimestre), per tornare nuovamente a variazioni minori nel primo trimestre dopo il parto e minime nei trimestri successivi. Complessivamente Lombardia e Veneto mostrano le percentuali minori di prescrizione di farmaci in gravidanza in tutti i trimestri, e per tutte le Regioni si osserva un trend prescrittivo crescente all'aumentare dell'età materna. Le differenze regionali più elevate si osservano per la categoria dei progestinici e delle preparazioni antianemiche il cui utilizzo è correlato allo stato gravidico; seguono gli antibiotici, farmaci prescritti per episodi acuti. Anche la prescrizione degli eparinici, dei farmaci per i disturbi della secrezione acida. degli antinfiammatori e dei corticosteroidi registra delle differenze tra Regioni, con una prevalenza tendenzialmente maggiore nelle regioni del Sud e del Centro rispetto a quelle del Nord, sebbene con qualche eccezione. Tra le categorie di farmaci utilizzate per il trattamento di patologie croniche, oltre ai corticosteroidi, le preparazioni tiroidee e gli antiasmatici registrano la più ampia variabilità regionale.

#### DONNE STRANIERE

Le cittadine straniere hanno registrato complessivamente una prevalenza d'uso di farmaci minore rispetto alle italiane in epoca preconcezionale, in gravidanza e nel dopo parto, con prevalenze



PRESCRIZIONE FARMACEUTICA DURANTE LA GRAVIDANZA

73,1%
ALMENO UNA
PRESCRIZIONE

57,1%

NEI 3 TRIMESTRI
PRECEDENTI
LA GRAVIDANZA

**59,3%** 

NEI 3 TRIMESTRI SUCCESSIVI AL PARTO che aumentano all'aumentare dell'età materna. Le donne di cittadinanza non italiana coinvolte nell'analisi sono il 20% del totale della coorte presa in esame e presentano profili di salute e prescrittivi diversi a seconda che provengano da Paesi a sviluppo avanzato (PSA) o a forte pressione migratoria (PFPM). Le donne dei PSA ricevono in assoluto il minor numero di prescrizioni, mentre le straniere dei PFPM presentano la più alta prevalenza di consumo di farmaci durante la gravidanza. In particolare, sono le donne del continente africano, indiano e sudamericano a ricevere il maggior numero di prescrizioni.

Per quanto riguarda le categorie terapeutiche analizzate, le donne dei PFPM ricevono una maggiore proporzione di prescrizioni di preparati a base di ferro, di farmaci per contrastare i disturbi deltensivi e antidiabetici. Le donne dei PSA sono prime esclusivamente per l'utilizzo delle gonadotropine, mentre le donne italiane ricevono il maggior numero di prescrizioni di progestinici, antimicrobici, preparazioni tiroidee, eparinici e psicofarmaci. Le prescrizioni di statine e antipertensivi a rischio teratogeno, come ACE-inibitori e sartani, raramente ancora effettuate in gravidanza, interessano più spesso le donne dei PFPM, che ricevono anche il maggior numero di prescrizioni di antinfiammatori i quali, per il loro critico profilo di sicurezza, dovrebbero essere assunti con prudenza in gravidanza.

#### PARTI PLURIMI

L'analisi del consumo di farmaci nelle donne con gravidanza multipla ha riguardato l'1,8% della coorte di donne partecipanti allo studio. Sono più spesso nullipare di età  $\geq$  35 anni che hanno concepito mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA).

assoluto il minor numero di prescrizioni, mentre le straniere dei PFPM presentano la più alta prevalenza di consumo di farmaci durante la gravidanza. In particolare, sono le donne del continente africano, indiano e sudamericano a ricevere il maggior numero di prescrizioni.

Per quanto riguarda le categorie terapeutiche analizzate, le donne dei PFPM ricevono una maggiore proporzione di prescrizioni di preparati a base di ferro, di farmaci per contrastare i disturbi della secrezione acida, di antinfiammatori, antipertensivi e antidiabetici. Le donne dei PSA sono prime esclusivamente per l'utilizzo delle gonado-

Il ranking delle prescrizioni dei primi cinque principi attivi nelle gravidanze multiple, rispetto a quanto osservato nella coorte generale, vede il progesterone precedere l'acido folico e l'estradiolo e l'eparina prendere il posto di amoxicillina/acido clavulanico e levotiroxina. Complessivamente le prescrizioni di farmaci registrate a carico delle donne con parto plurimo appaiono in linea con le raccomandazioni nazionali e internazionali, con l'eccezione di infrequenti aree di sospetta inappropriatezza, meritevoli di approfondimento.

Primi venticinque principi attivi più prescritti in gravidanza

	ATC	Principio Attivo	In gravidanza		I trimestre		II trimestre		III trimestre	
	AIC	Principio Attivo	n	%	n	%	n	%	n	%
1	B03BB01	acido folico	155.233	34,6	131.102	29,2	56.490	12,6	31.220	7,0
2	G03DA04	progesterone	85.224	19,0	66.601	14,8	26.905	6,0	13.446	3,0
3	B03AA07	ferroso solfato	84.206	18,8	9.340	2,1	35.331	7,9	60.326	13,5
4	J01CR02	amoxicillina/acido clavulanico	51.495	11,5	17.252	3,8	21.282	4,7	18.459	4,1
5	H03AA01	levotiroxina	34.399	7,7	19.931	4,4	25.822	5,8	22.641	5,1
6	J01XX01	fosfomicina	32.301	7,2	9.771	2,2	14.865	3,3	11.007	2,5
7	J01FA10	azitromicina	32.195	7,2	10.221	2,3	18.906	4,2	4.766	1,1
8	J01CA04	amoxicillina	29.519	6,6	8.549	1,9	13.034	2,9	10.341	2,3
9	R03BA01	beclometasone	20.760	4,6	6.391	1,4	8.906	2,0	7.094	1,6
10	B01AB05	enoxaparina	18.131	4,0	7.264	1,6	8.623	1,9	14.402	3,2
11	G03DA03	idrossiprogesterone	12.923	2,9	57.83	1,3	7.014	1,6	4.524	1,0
12	B01AC06	acido acetilsalicilico/magnesio idrossido/algeldrato	11.782	2,6	7.870	1,8	7.842	1,7	3.449	0,8
13	A11CC05	colecalciferolo	11.151	2,5	4.904	1,1	5.548	1,2	4.648	1,0
14	A02BX13	alginato/bicarbonato	10.016	2,2	3.805	0,8	4.425	1,0	4.948	1,1
15	H02AB01	betametasone	9.185	2,0	2.592	0,6	2.192	0,5	4.927	1,1
16	B03AA01	ferroso glicina solfato	8.477	1,9	1.008	0,2	3.360	0,7	5.922	1,3
17	J01DD08	cefixima	8.237	1,8	2.846	0,6	3.060	0,7	2.784	0,6
18	G03CA03	estradiolo	7.950	1,8	7.934	1,8	413	0,1	25	0,0
19	H02AB07	prednisone	7.801	1,7	5.685	1,3	2.632	0,6	1.997	0,4
20	A02AD02	magaldrato	5.891	1,3	2.563	0,6	2.066	0,5	2.065	0,5
21	J06BB01	immunoglobulina umana rh0	5.812	1,3	349	0,1	1.401	0,3	4.238	0,9
22	J01FA09	claritromicina	5.636	1,3	2.342	0,5	1.799	0,4	1.715	0,4
23	R03AC02	salbutamolo	5.255	1,2	2.153	0,5	2.331	0,5	1.791	0,4
24	A10AE05	insulina detemir	4.999	1,1	409	0,1	1.775	0,4	3.899	0,9
25	J01CA01	ampicillina	4.778	1,1	988	0,2	2.163	0,5	1.841	0,4

ADOLESCENTI

### Pillola dei 5 giorni dopo: senza ricetta anche per le minorenni

### Aifa toglie obbligo prescrizione: "Si tratta di una svolta per la tutela della salute fisica e psicologica delle adolescenti"

NON SARÀ PIÙ NECESSARIO L'OBBLIGO della prescrizione medica per dispensare alle minorenni ulipistral acetato (EllaOne), il farmaco utilizzato per la contraccezione di emergenza fino a cinque giorni dopo il rapporto. Lo ha stabilito l'Agenzia Italiana del Farmaco con la Determina n. 998 dello scorso 8 ottobre pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 10 ottobre. "Si tratta di uno strumento altamente efficace per la contraccezione d'emergenza per le giovani che abbiano avuto un rapporto non protetto, entro i cinque giorni dal rapporto, – afferma il Direttore Generale di Aifa, **Ni**cola Magrini - ed è anche, a mio avviso, uno strumento etico in quanto consente di evitare i momenti critici che di solito sono a carico solo delle ragazze. Voglio sottolineare che si tratta di contraccezione di emergenza e che non è un farmaco da utilizzare regolarmente".

"Al momento dell'acquisto in farmacia – aggiunge Magrini – il farmaco sarà accompagnato da un foglio informativo che ha lo scopo di promuovere una contraccezione informata ed efficace ed evitare un uso inappropriato della contraccezione di emergenza. In questa ottica, Aifa svilupperà presto un sito ad hoc, con informazioni e indicazioni approfondite sulla contraccezione. La contraccezione, infatti, di cui la pillola anticoncezionale rappresenta una possibile opzione, consente a tutte le donne di programmare una gravidanza e, più in generale, la propria vita. Ricordo infine – conclude il Direttore Generale di Aifa – che il farmaco è dal 2017 nella lista dei farmaci

essenziali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per questa indicazione, come parte dei programmi di accesso ai farmaci contraccettivi, e che le gravidanze nelle teenager sono un importante indicatore di sviluppo di una so-

cietà, che va tenuto ai minimi livelli". "Si tratta di una svolta per la tutela della salute fisica e psicologica delle adolescenti", sottolinea la nota Aifa. "La maggior parte delle gravidanze adolescenziali, infatti – prosegue la nota – non sono pianificate e molte terminano con un aborto. L'evento nascita nelle adolescenti si accompagna spesso a situazioni di rischio, connesse sia alla difficoltà della giovane madre di accedere ai servizi materno-infantili, sia a una serie di problematiche di notevole portata sul piano interpersonale e psicologico: le madri adolescenti, infatti, hanno non solo meno probabilità di portare a termine gli studi e di conseguenza una minore possibilità di occupazione e di futuro inserimento nel mondo del lavoro, ma anche maggiori probabilità di crescere i propri figli da sole e in povertà. La gravidanza adolescenziale, inoltre, è associata a un più elevato rischio di morbosità/mortalità perinatale".

"Infatti – spiega ancora la nota Aifa – come evidenziato nel giugno 2020 nella Relazione al Parlamento del Ministro della Salute, secondo i dati 2018 'l'aumento dell'uso della contraccezione d'emergenza - levonorgestrel (Norlevo), la "pillola del giorno dopo", e ulipistral acetato (EllaOne), la "pillola dei 5 giorni dopo" - ha inciso positivamente sulla riduzione delle interruzioni volontarie di gravidanza (Ivg), che è in continua e progressiva diminuzione dal 1983'".

"Eliminare l'obbligo di ricetta per la contraccezione di emergenza per le minorenni intende favorire, dunque, il raggiungimento dell'ambiziosa meta della riduzione del tasso di concepimento sotto i 18 anni nel quadro di miglioramento, in particolare, della salute sessuale delle adolescenti e, più in generale, della salute pubblica", conclude l'Agenzia del farmaco.

#### Ora si investa di più su educazione e formazione alla sessualità

L'AIFA HA DELIBERATO che la cosiddetta pillola del giorno dopo (ma sarebbe meglio definirla dei 5 giorni dopo) può essere somministrata nelle farmacie anche alle minorenni senza bisogno di ricetta medica. Si tratta di una decisione storica in un Paese a forte influenza cattolica come il nostro e solleciterà (sta già accadendo) considerazioni e prese di posizione da entrambe le parti, tra quelli che plaudono a tale iniziativa e ai suoi detrattori. Vorrei non cadere nella trappola delle "fazioni", ma attenermi alla realtà dei dati. Innanzitutto occorre ribadire con forza che tale pillola non è un farmaco abortivo come sostiene chi è contrario ma un dispositivo che determina il blocco e la procrastinazione del fenomeno ovulatorio per cui impedisce la fecondazione e non interrompe dunque una fecondazione già avvenuta. Il Dg di Aifa Nicola Magrini afferma "Ricordo che il farmaco è dal 2017 nella lista dei farmaci essenziali dell'Oms per questa indicazione, come parte dei programmi di accesso ai farmaci contraccettivi, e che le gravidanze nelle teenager sono un importante indicatore di sviluppo di una società, che va tenuto ai minimi livelli". Questo, infatti, è il punto cruciale di tutta la questione: evitare gravidanze indesiderate che sfocerebbero inevitabilmente nell'interruzione volontaria delle stesse; e se ciò vale per tutte le donne, è ancor più importante per le minori. Il ricorso alla Ivg, dalla approvazione della L. 194 ad oggi, è diminuito in tutte le classi di età, in particolare tra le giovanissime: gli interventi effettuati da minorenni sono pari al 2.8% di tutte le Ivg (erano il 3.0% nel 2016), assecondando una tendenza alla discesa che si è via via manifestata di anno in anno. Semmai chiediamoci



SANDRO M. VIGLINO
Vicepresidente Sigo e
Presidente Associazione
Ginecologi Territoriali
(Agite)

che cosa si può fare per ridurre ulteriormente il numero totale di lvg. A ben guardare ci sono iniziative di buon senso e a basso costo che si potrebbero intraprendere e che molti ginecologi, a partire da quelli che operano nei Consultori familiari pubblici e privati, non si stancano di suggerire:

- incentivare le iniziative di educazione/formazione alla sessualità, alla preservazione del patrimonio riproduttivo, alla genitorialità da parte dei Consultori familiari;
- far crescere la cultura per una maternità responsabile, mediante l'incentivazione dell'offerta contraccettiva sostenendola con argomentazioni scientifiche anche attraverso campagne promosse e veicolate dai mass media;
- promuovere momenti di confronto e di riflessione tra gli addetti ai lavori (medici di medicina generale, personale sanitario, specialisti ginecologi) e le rappresentanze delle donne, dei cittadini e della scuola;
- sostenere quelle politiche che non siano solo "giovanili" nel titolo ma realmente rivolte alla crescita culturale, affettiva e sociale delle fasce più giovani della popolazione che, per quanti sforzi faccia la scuola, sono sempre più abbandonate a se stesse, pagando per prime la dilagante crisi dell'istituzione "famiglia" mai così profonda come in questi anni.

Il Territorio, la rete dei Consultori familiari in particolare, è pronto e disponibile a prendere su di sé il carico di quest'operazione di salute che è nel contempo assistenziale ma anche formativa e preventiva, nonostante le dotazioni, in termini di strumenti e personale, siano sempre più risicate. La legge istitutiva dei Consultori pubblici è del 1975: quel patrimonio di esperienze e di ideali è ancora lì, a disposizione. Sta alle Istituzioni ricordarsene e utilizzarlo al meglio.



#### INTERRUZIONE VOLONTARIA **DI GRAVIDANZA**

La decisione del Ministero della Salute è arrivata il 13 agosto dopo il parere favorevole del Css e la delibera di Aifa che ha rimosso le limitazioni all'impiego della pillola abortiva. L'interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine sarà inoltre possibile fino alla nona settimana di gravidanza



# Aggiornate le Linee di indirizzo sulla Ru486. Sì all'aborto farmacologico senza ricovero

**AGGIORNATE DOPO 10 ANNI** le linee guida sulla pillola abortiva Ru486. Un restyling contenuto in una delibera del Ministero della Salute arrivata agli inizi del mese di agosto dopo il parere favorevole del Consiglio superiore di sanità (Css) e la determina dell'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) che ha rimosso le limitazioni all'impiego del farmaco dettate nel 2009.

Con le nuove linee guida si annulla l'obbligo di ricovero dall'assunzione della pillola Ru486 fino alla fine del percorso assistenziale e si allunga il periodo in cui si può ricorrere al farmaco fino alla nona settimana di gravidanza. Si raccomanda inoltre "di effettuare il monitoraggio continuo ed approfondito delle procedure di interruzione volontaria di gravidanza con l'utilizzo di farmaci, avendo riguardo, in particolare, agli effetti collaterali conseguenti all'estensione del periodo in cui è consentito il trattamento".

Un giro di boa che regola definitivamente l'utilizzo della pillola abortiva dopo che la Regione Um- nata da Aifa la Determina n. 865 del 12 agosto "Mobria prima della pausa estiva con una Delibera difica delle modalità di impiego del Medicinale aveva imposto il ricovero ordinario (e non il Day Mifegyne a base di mifepristone (RU486)" nella hospital) per chi ricorreva all'interruzione volontaria di gravidanza mediante la pillola abortiva. dettate nel 2009. Con la nuova Determina Aifa vie-Un tema caldo sul quale è intervenuto il Ministro ne in sintesi annullato il vincolo relativo all'utidella Salute Roberto Speranza che aveva chiesto lizzo del farmaco Mifegyne in regime di ricovero Il parere al Consiglio Superiore di Sanità, alla luce delle più recenti evidenze scientifiche.

"Tenuto conto della raccomandazione formulata dall'Oms – scrive il Ministero della Salute – in ordine alla somministrazione di mifepristone e misoprostolo per la donna fino alla 9º settimana di gestazione, delle più aggiornate evidenze scientifiche sull'uso di tali farmaci, nonché del ricorso nella gran parte degli altri Paesi Europei al me-

todo farmacologico di interruzione della gravidanza in regime di day hospital e ambulatoriale, la Direzione generale ha predisposto le Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine, in aggiornamento a quelle emanate nel 2010, sulle quali Consiglio Superiore di Sanità ha espresso parere favorevole, integrandole".

Ma vediamo quali sono state le tappe percorse e le indicazioni dettate dalle linee guida

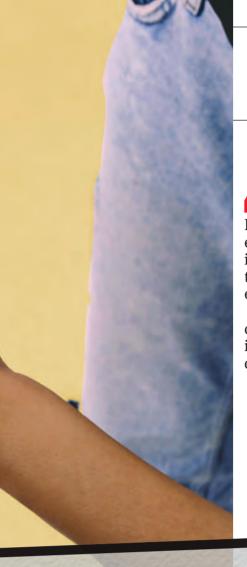
Il Consiglio Superiore di Sanità il 4 agosto ha espresso parere favorevole al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico fino a 63 giorni (9 settimane compiute di età gestazionale) e nelle strutture ambulatoriali pubbliche adeguatamente attrezzate, funzionalmente collegate all'ospedale ed autorizzate dalla Regione, nonché consultori, oppure day

Successivamente al parere del Css, è stata emaquale vengono superate precedenti limitazioni dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla conclusione del percorso assistenziale; esteso l'impiego del farmaco Mifegyne dal 49° al 63° giorno di amenorrea, pari a 9 settimane compiute di età gestazionale, in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, in linea con quanto contenuto nella scheda tecnica del mifepristone approvata in sede europea, che detta tempistiche di somministrazione.

Un giro di boa che regola definitivamente l'utilizzo della pillola abortiva dopo che la Regione Umbria prima della pausa estiva con una Delibera aveva imposto il ricovero ordinario

#### L'aggiornamento delle "Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine"

La legge 194/1978 recante "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza" individua le strutture sanitarie presso le quali sono praticati gli interventi di interruzione volontaria di gravidanza. Con la Delibera Aifa nr. 14 del 30 luglio 2009 è stato disposto l'impiego del farmaco mifepristone (Mifegyne) per l'interruzione volontaria farmacologica della gravidanza, limitandone l'impiego in regime di ricovero, in una delle strutture sanitarie individuate dall'art.8 della citata legge 194/1978, dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla conclusione del percorso assistenziale. La medesima Delibera ha inoltre disposto che l'assunzione del farmaco mifepristone dovesse avvenire entro la settima settimana di amenorrea (49° giorno). Con successiva Determina dell'Aifa nr. 1460 del 24 novembre 2009 è stata autorizzata l'immissione in commercio del medicinale Mifegyne, a base di mifepristone (RU486). In data 18 marzo 2010 il Consiglio Superiore di Sanità, sulla base di quanto disposto con la richiamata Delibera Aifa del 30 luglio 2009, ha ritenuto necessario che, al fine di garantire il rispetto della legge 194/1978 su tutto il territorio nazionale, il percorso di interruzione volontaria farmacologica della gravidanza avvenisse in regime di ricovero ordinario, fino alla conclusione del percorso assistenziale. Ciò premesso, tenuto conto della raccomandazione formulata



La Federazione Italiana di Ginecologia e Ostetricia riconosce il grande e importante successo che la direttiva traccia nel panorama nazionale, e coglie l'occasione per ribadire al Ministro della Salute la massima collaborazione sulle tematiche inerenti alla tutela della salute della donna



dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms) in ordine alla somministrazione di mifepristone e misoprostolo per la donna fino alla 9° settimana di gestazione, delle più aggiornate evidenze scientifiche sull'uso di tali farmaci, nonché del ricorso nella gran parte degli altri Paesi Europei al metodo farmacologico di interruzione della gravidanza in regime di day hospital e ambulatoriale, la scrivente Direzione generale ha predisposto le Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine, in aggiornamento a quelle emanate nel 2010, sulle quali il Consiglio Superiore di Sanità, nella seduta straordinaria del 4 agosto 2020, ha espresso parere favorevole, integrando in parte le stesse, che si allegano alla presente. Il Consiglio Superiore di Sanità ha pertanto espresso parere favorevole al ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico:

- fino a 63 giorni pari a 9 settimane compiute di età gestazionale;
- presso strutture ambulatoriali pubbliche adeguatamente attrezzate, funzionalmente collegate all'ospedale ed autorizzate dalla Regione, nonché consultori, oppure day hospital.

Successivamente al parere del Consiglio Superiore di Sanità, è stata emanata la Determina n. 865 del 12agosto 2020 dell'Agenzia Italiana del Farmaco "Modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne a base di mifepristone (RU486)" nella quale vengono superate le precedenti limitazioni contenute nella Delibera del Consiglio di Amministrazione Aifa n. 14 del 30 luglio 2009 e nella Determinazione del Direttore generale dell'Aifa del 24 novembre 2009. Con la nuova Determina Aifa, risulta:

1. annullatoil vincolo relativo all'utilizzo del farmaco Mifegyne in

- regime di ricovero dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla conclusione del percorsoassistenziale;
- 2. esteso l'impiego del farmaco Mifegyne dal 49° al 63° giorno di amenorrea, pari a 9 settimane compiute di età gestazionale, in associazione seguenziale con un analogo delle prostaglandine, in linea con quanto contenuto nella scheda tecnica del mifepristone approvata in sede europea, che prevede il seguente modo di somministrazione:
  - o fino al 49° giorno di amenorrea: il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 3 compresse da 200 mg ciascuna) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine: misoprostolo 400 µg per via orale, oppure gemeprost, 1 mg per via vaginale.
  - o tra il 50° e il 63° giorno di amenorrea: il mifepristone è assunto in un'unica dose orale da 600 mg (cioè 3 compresse da 200 mg ciascuna) seguita, a 36-48 ore di distanza, dalla somministrazione dell'analogo delle prostaglandine gemeprost 1 mg per via vaginale. Tale farmaco non presenta la controindicazione all'utilizzo oltre il 49° giorno di amenorrea.

Tutto ciò premesso, si raccomanda di effettuare il monitoraggio continuo ed approfondito delle procedure di interruzione volontaria di gravidanza con l'utilizzo di farmaci, avendo riguardo, in particolare, agli effetti collaterali conseguenti all'estensione del periodo in cui è consentito il trattamento in questione.

Tale monitoraggio sarà preso in esame anche ai fini della Relazione annuale del Ministro al Parlamento sulla attuazione della legge 194/1978, attraverso i dati correntemente rilevati dal Sistema di sorveglianzalvg.

# Terapia medica dell'aborto spontaneo e dell'aborto volontario:

## la Fad per aumentare le conoscenze di tutti

Abbiamo sentito la necessità di preparare una Fad su questo tema, a cui le società scientifiche europee hanno, dall'esordio della pandemia da corona virus, dedicato attenzione e specifiche raccomandazioni. Riteniamo che una maggiore conoscenza e diffusione dell'Ivg farmacologica, che permetta di ridurre o evitare l'ospedalizzazione, debba essere un obiettivo anche della ginecologia italiana

LA SIGO HA PRESO POSIZIONE già ad aprile 2020 dichiarandosi "favorevole a una maggiore diffusione dell'aborto farmacologico, a tutela della salute e dei diritti delle donne, che rischiano di essere negati a causa dell'emergenza sanitaria in corso. Un impiego maggiormente estensivo dell'aborto farmacologico, finora relegato ad un ruolo marginale, permetterebbe, in particolare in questa fase di pandemia, di decongestionare gli ospedali, alleggerire l'impegno degli anestesisti e l'occupazione delle sale operatorie.

Abbiamo allargato il tema anche all'aborto spontaneo, perché, anche per questa indicazione, l'uso MARINA TOSCHI di farmaci, come possibile alternativa al trattamento chirurgico, è ancora troppo poco cono-

Il Corso vuole essere una guida semplice, e sostenuta dalle evidenze, rivolta a medici di famiglia, ginecologi/ghe, ostetriche, infermiere e chiunque si trovi a confrontarsi con donne che vivono questi problemi e devono scegliere tra le diverse tecniche una volta deciso per la Ivg. La Fad è ricca di allegati che mettono a disposizione la legislazione corrente e i diversi tipi di certificazione necessarie in caso di richieste Ivg da parte di donne minorenni e maggiorenni.





Ginecologa Igienista, Fondatrice di Agite

#### INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA

Segue da pagina 15

Terapia medica dell'aborto spontaneo e dell'aborto volontario: la Fad per aumentare le conoscenze di tutti

Ripercorre la storia dei farmaci (mifepristone, noto come RU486 e prostaglandine, in particolare misoprostolo) ed il lungo cammino che ha portato recentemente l'Italia ad allinearsi con gli altri paesi Europei nella definizione delle loro indicazioni. Viene descritto il percorso legislativo che ha portato l'Italia alle ultime Linee di indirizzo Ministeriali dell'8 agosto 2020, elaborate dal Consilio Superiore di Sanità e a cui molto hanno contribuito le nostre Società scientifiche. Ora è pertanto consentito l'uso di questi farmaci fino a 9 settimane gestazionali e in regime di day-hospital o ambulatoriale o in consultori adeguatamente attrezzati. La Esc Rh (Società europea contraccezione e salute riproduttiva) ha espresso il suo plauso a queste acquisizioni che portano l'Italia più vicina al resto d'Europa rispetto ai diritti relativi alla salute riproduttiva.

La necessità urgente di offrire a tutti gli operatori sanitari, (anche a quelli che non hanno avuto finora esperienza di trattamento farmacologico dell'Ivg e dell'aborto spontaneo) le basi di conoscenza adeguate per applicare ed implementare queste nuove Linee di Indirizzo, ci ha spinto a produrre questa Fad, con l'intento di dare un contributo concreto, utile nella pratica clinica quotidiana, ad una migliore e più qualificata assistenza anche alle donne che chiedono l'interruzione della gravidanza. Nei 7 capitoli del corso, dopo alcuni cenni sulla legislazione e sulla storia dei farmaci implicati, se ne discutono gli effetti e i meccanismi di azione, passando poi ai protocolli validati per la Ivg del I° e II° trimestre. Si passa alla consulenza che permetta alla donna di scegliere il metodo migliore per lei e consideri le valuti le condizioni (cliniche e psicosociali) di una somministrazione ambulatoriale. Si chiarisce l'importanza del follow-up successivo alla Ivg con farmaci, si definiscono le metodiche diagnostiche da utilizzare e le modalità di una opportuna e immediata somministrazione contraccettiva post Ivg medica e chirurgica.

Come ha affermato Elsa Viora "Una riorganizzazione adeguata che persegue l'obiettivo di facilitare e de-ospedalizzare l'aborto, prevedendo un maggior coinvolgimento degli ambulatori, può rappresentare una soluzione efficace sia per le donne, tutelandone un diritto sancito dalla legge italiana, sia per decongestionare gli ospedali, tanto più in questo momento di emergenza". Danielle Hassoun, una collega francese che tanto ha lavorato sul tema, ci ricorda invece che "la storia dell'introduzione di una tecnica medica innovativa dimostra che non basta che la tecnica dia prova di efficacia, di sicurezza e di accettabilità per diffondersi, ma che ha bisogno di trovare radici prima di essere adottata diffusamente".



#### Sigo, Aogoi, Augui e Agite

#### Un passo importante a tutela della salute e dei diritti delle donne

#### "LE SOCIETÀ SCIENTIFICHE DI

Ginecologia e Ostetricia (esprimono soddisfazione per le nuove linee guida, dettate dal Ministro della Salute Roberto Speranza, che regolano l'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico in day hospital e senza obbligo di ricovero. Si tratta di un passo importante a tutela della salute e dei diritti delle donne, nel pieno rispetto della Legge 194/78. La nuova direttiva, auspicata dalle Società Scientifiche e già in uso in molte regioni italiane, oltre a promuovere una maggiore uniformità di comportamento clinico da parte dei ginecologi italiani, consente alle donne di "attenuare" il disagio di una scelta sempre difficile e dolorosa e l'opportunità di accedere subito a metodi di controllo delle gravidanze non desiderate. La Federazione Italiana di Ginecologia e Ostetricia riconosce il grande e importante successo che la direttiva - emanata a seguito del parere del Consiglio Superiore di Sanità, alla luce delle più recenti evidenze scientifiche - traccia nel panorama nazionale, e coglie l'occasione per ribadire al Ministro della Salute la massima collaborazione sulle tematiche inerenti alla tutela della salute della donna".



MARY SHORT
Presidente della European
Society of Contraception
and Reproductive Health

Dalla Società Europea di Contraccezione e Salute Riproduttiva

#### Un plauso all'Italia

"ACCOGLIAMO CON FAVORE la decisione del Ministero della Salute in Italia di fornire l'interruzione medica della gravidanza non solo fino a 9 settimane di gestazione, ma senza obbligo di ricovero". Le nuove indicazioni italiane sull'aborto farmacologico hanno incassato il placet della European Society of Contraception and Reproductive Health (Esc-Rh) che elogia tutti coloro che hanno lavorato valorosamente per ottenere questo risultato.

"Di fronte al Covid 19 le risorse sanitarie vengono continuamente ridistribuite – ha dichiarato Marv Short Presidente della Esc-Rh – e l'Italia conosce meglio di chiunque altro la devastazione del virus e il prezzo pagato dalla società. Durante la pandemia del Covid 19 i diritti delle donne vengono sottilmente erosi: la riduzione dei servizi influisce sull'accessibilità e la fornitura di servizi adeguati non è sempre disponibile o conveniente a causa della carenza mondiale e della difficoltà dei trasporti. C'è, ovviamente, un danno collaterale, in tempi come questi. Questo danno è sottile ma non per questo meno devastante: controllo coercitivo, violenza domestica - a volte fatale - stupro e gravidanze indesiderate o non pianificate. L'accesso alla salute riproduttiva è un diritto umano fondamentale; ma l'accesso dovrebbe essere accompagnato da disponibilità e convenienza. L'Italia si è ora unita a molti altri paesi, come l'Irlanda, offrendo servizi di interruzione della gravidanza accessibili e disponibili e crediamo nella contraccezione gratuita, non solo negli ospedali, ma anche nei consultori".

<u>17</u>

### Congresso 2020

13-16 dicembre on line edition

#### Carissime/i,

data l'emergenza Covid e per mantenere una continuità congressuale si è deciso di organizzare comunque il Congresso 2020 in modalità virtuale.

il prossimo Congresso Nazionale SIGO-AOGOI-AGUI-AGITE si svolgerà pertanto, come previsto, dal 13 al 16 Dicembre.
Sarà il primo Congresso di una nuova era, totalmente in remoto e rappresenterà per tutti noi una ulteriore sfida in questo complesso 2020.

Le vicende attuali - lo tsunami coronavirushanno modificato e probabilmente modificheranno profondamente il nostro comportamento sociale e

conseguentemente il nostro modo di essere medici. Ci imporrà di riformulare atteggiamenti, percorsi clinici, modalità di counselling e dovremo confrontarci con il resto del mondo, perché la sfida è globale e deve necessariamente tenere conto di ciò. L'impatto del coronavirus sarà notevole non solo sulle tematiche ostetriche e su tutta la medicina della riproduzione, ma anche sulla contraccezione e prevenzione delle MST nonché sulla gestione delle problematiche oncologiche.

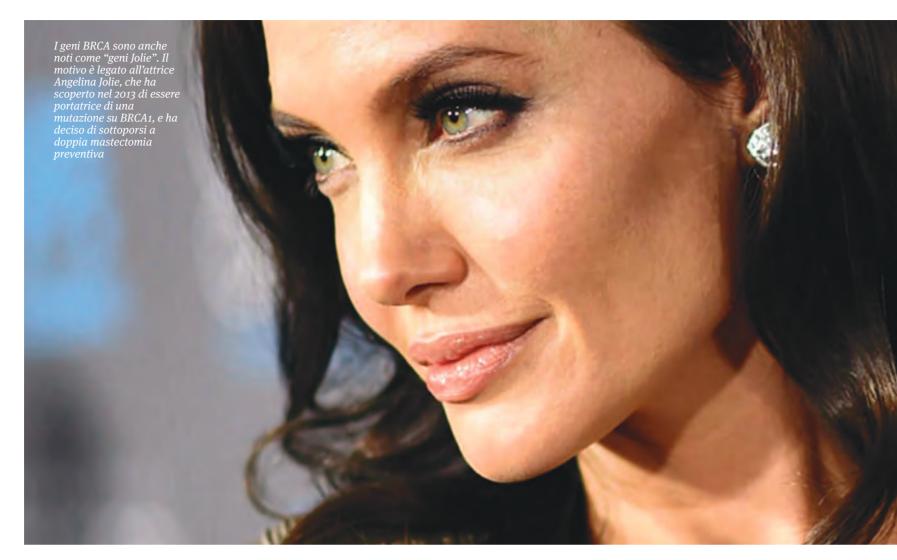
Il Congresso SIGO 2020 sarà pertanto la prima e più importante occasione per parlare di tutto ciò, per confrontarci con il resto del mondo, e sarà l'occasione per manifestare alle Istituzioni ma soprattutto alle donne, la volontà della componente ginecologica di modulare i propri atteggiamenti aderendo ai loro bisogni, in continua e rapida evoluzione.

#### **I Presidenti**

Prof. Antonio Chiantera, Dr.ssa Elsa Viora, Prof. Nicola Colacurci, Dr. Sandro Viglino



#### **GENETICA**



# Conoscere e gestire le pazienti con mutazioni BRCA

Le mutazioni potenzialmente dannose dei geni BRCA1/2 sono associate ad un aumentato rischio di carcinoma della mammella, dell'ovaio, delle tuba e dei tumori primitivi del peritoneo (1-6). In Italia, anche per il 2016 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di tumore e la prima causa di morte per tumore nelle donne, con oltre 12mila decessi (7). Per quanto riguarda il tumore dell'ovaio nel nostro paese, sono attesi nel 2019, 5.300 nuovi casi. Nel 2016 i decessi per tumore dell'ovaio in Italia sono stati 3.260, sopravvivenza a 5 anni è pari al 40% e a 10 anni è pari al 31% (7)



Coordinatore gruppo di lavoro Giss ginecologia oncologica Sigo e Past President Aogoi

NELLA POPOLAZIONE GENERALE, le mutazioni dere informazioni sui tipi specifici di cancro, siti BRCA1/2 si verificano in circa 1 donna su 300-500 e rappresentano dal 5% al 10% dei casi di cancro al seno e il 15% dei casi di cancro ovarico. (8-11). La prevalenza di varianti patogenetiche sale al 17-20% nelle pazienti con carcinoma ovarico sieroso (12,13), al 23-25% se di alto grado (14) e al 30-40% se la malattia è platino-sensibile.

Le mutazioni nei geni BRCA1/2 aumentano il rischio di cancro al seno dal 45% al 65% entro i 70 anni di età. Il rischio di cancro alle ovaie, alle tu- L'Uspstf nelle sue raccomandazioni pubblicate ba e al peritoneale aumenta al 39% per le muta- nel 2019 conclude che beneficiano sia della vazioni BRCA1 e dal 10% al 17% per le mutazioni BRCA2 (15,16).

La valutazione del rischio genetico e il test di mutazione BRCA1/2 è un processo a più fasi che inizia con l'identificazione di pazienti con storie familiari o personali di cancro al seno, alle ovaie, alle tube o al peritoneo o in famiglie con membri con BRCA1/2 note. Queste mutazioni, mostrano un modello di ereditarietà autosomica dominante nella famiglia della madre o del padre. Ouando si acquisiscono informazioni mediche e anamnestiche dai pazienti, i medici dovrebbero chiedel cancro primario, età alla diagnosi, quali membri della famiglia sono stati colpiti e la presenza di più tipi di cancro primario nello stesso indivi-

Le pazienti a rischio di mutazioni BRCA1/2 devono essere valutate da parte di medici adeguatamente formati sia per la consulenza genetica, sia per l'esecuzione del test genetico, sia per la consulenza post test sui risultati.

lutazione del rischio per la presenza di mutazioni BRCA1/2, sia del test genetico per tale mutazioni che dell'uso di interventi di riduzione del rischio esclusivamente le donne la cui storia familiare e/o personale è associata a un aumento del rischio della presenza di mutazioni nei geni BRCA<sub>1</sub>/<sub>2</sub>, ma non quelle donne che non presentano questa associazione (17).

Le linee guida dell'American College of Medical Genetics and Genomics, aggiornate nel 2015, raccomandano una nuova terminologia standard per la segnalazione delle mutazioni BRCA1/2 identi-

ficate dai test genetici. Questi includono un sistema terminologico a 5 livelli che utilizza i termini "patogeno", "probabile patogeno", "significato incerto", "probabilmente benigno" e "benigno" (18).

In generale, l'assistenza alle donne con mutazioni dannose BRCA1/2 consiste in una varietà di interventi per ridurre il rischio futuro di cancro, sottolineando lo screening intensivo, la farmacoprevenzione e la mastectomia e salpingo-ovariectomia bilaterale. La mastectomia bilaterale è stata associata a una riduzione dell'incidenza del cancro al seno dal 90% al 100% e alla mortalità per cancro al seno dall'81% al 100%. L'ovariectomia è stata associata a una riduzione dell'incidenza del cancro ovarico dall'81% al 100%.

Attualmente, tutte le linee guida consigliano il test di predisposizione genetica BRCA1/2 in tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma dell'ovaio (escludendo i tumori mucinosi e i tumori borderline) [19,20]. Le pazienti con tumore ovarico e evidenza di varianti patogene BRCA1/2 nel tumore possono trarre beneficio dalla terapia con inibitori di PARPi (poli ADP-ribosio polimerasi) (21-24). La terapia con PARPi migliora la prognosi nei pazienti con carcinoma dell'ovaio, sensibili al platino ed è più efficace nei tumori con difetto della capacità di riparazione del Dna, in particolare difetti BRCA1/2. Si stima che il 18% –24% dei pazienti con carcinoma dell'ovaio, abbia una variante patogena BRCA1/2 nel tumore, spesso nel contesto di una variante BRCA1/2 germinale ereditata. Si stima che dei pazienti con una variante del tumore BRCA1/2, il 54% -74% rappre-



senti difetti ereditari e il 27% -46% difetti somatici presenti solo nel tumore. [21-24]

Poiché un test BRCA1/2 sul tessuto tumorale rileva sia le varianti ereditarie che somatiche, le nuove linee guida consigliano un test BRCA1/2 del Dna tumorale in tutte le pazienti con tumore ovarico di nuova diagnosi.

Questo approccio ha tre caratteristiche chiave. In primo luogo, rileva molti più pazienti che sono eleggibili per la terapia PARPi rispetto ai test di predisposizione genetica convenzionali del Dna dal sangue. Gli individui possono successivamente decidere se continuare con il test per una variante BRCA1/2 ereditabile. In secondo luogo, il test del Dna del tumore serve efficacemente come prescreening per adattare la consulenza genetica alle portatrici di una variante patogena ereditaria. In terzo luogo, lo stato BRCA1/2 del tumore è disponibile subito dopo la diagnosi di tumore ovarico, il che è vantaggioso ora che il trattamento di mantenimento con PARPi dopo la chemioterapia di prima linea si è dimostrato efficace (25).

Sulla base di queste evidenze, si ribadisce la raccomandazione di proporre l'invio al test BRCA sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tuba o di carcinoma peritoneale primitivo. La proposta di esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi deve avvenire fornendo una adeguata informazione su tutti gli aspetti collegati ai possibili risultati del test miliari, le funzioni e le responsabilità dell'équie rispettando i tempi decisionali della paziente. Negli Stati Uniti, dove il test BRCA è universale l'esecuzione del test genetico somatico e germiper tutte le pazienti affette da tumore ovarico già nale e dell'équipe di genetica clinica oncologica, da qualche anno, gli epidemiologi hanno stima- nelle varie fasi del percorso individuato. to che le strategie di riduzione del rischio (mediche o chirurgiche) attuate sulle parenti sane positive al test preventivo, potrebbero portare ad una riduzione dell'incidenza del carcinoma ovarico del 40% in 10 anni (26). Questo risultato, in un tumore che ancora oggi non riconosce metodiche di screening e di prevenzione semplici ed efficaci, è di straordinaria importanza.

La presa in carico delle donne con tumore ovarico e portatrici di mutazione BRCA deve prevedere un approccio bio-psicosociale, che tenga conto dell'impatto della diagnosi e dei trattamenti sulla sfera fisica e psico-emotiva di ciascuna don- $\frac{1}{7}$ na affetta da tumore ovarico, così come delle implicazioni psicologiche della problematica eredofamiliare e del coinvolgimento dei familiari sani, a rischio, nel percorso decisionale.

Il test BRCA a fini prognostici e predittivi di ri-

sposta alle terapie può essere prescritto dal genetista, dall'oncologo e dal ginecologo con competenze oncologiche, che diventano responsabili anche di informare adeguatamente la paziente sugli aspetti genetici collegati ai risultati e la scelta di comunicare o meno l'esito del test ad altri familiari. Le informazioni da dare alla paziente dovranno riguardare i potenziali benefici in termini prognostici e terapeutici, insieme alla possibilità di rilevare per se stessi la eventuale condizione di alto rischio di sviluppare un altro tumore e per i propri familiari di accedere ad analisi in grado di accertare la presenza di una predisposizione alla insorgenza di tumori. I tempi e le modalità di acquisizione del consenso all'esecuzione del test genetico dovranno essere rispettosi delle volontà della paziente, con disponibilità ad approfondire tutti i diversi aspetti prima della decisione. Appaiono necessari dei Pdta in cui vengano indicate, in modo chiaro per le pazienti ed i loro fape ginecologica e oncologica, del laboratorio per

Un aiuto prezioso in questa direzione viene offerto dalla pubblicazione delle Raccomandazioni sui test genetici BRCA 1 e BRCA 2, realizzate dal gruppo di lavoro GISS Ginecologia Oncologica, su mandato Sigo, Aogoi, Agui, Agite che ci possono guidare in modo chiaro e semplice nella identificazione e la gestione della paziente con tumore ovarico, portatrice di mutazione BRCA 1/2.

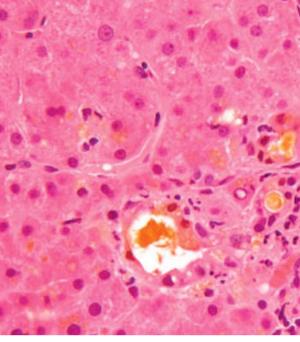
#### **BIBLIOGRAFIA**

- Brody LC, Biesecker BB. Breast cancer susceptibility genes: BRCA1 and BRCA2. Medicine (Baltimore). 1998;77(3):208-226. doi: 10.1097/ 00005792-199805000-00006
- Mersch I. lackson MA. Park M. et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. Cancer. 2015;121(2):269-275. doi:10.1002/cncr.29041
- Miki Y. Swensen I. Shattuck-Eidens D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science. 1994; 266(5182):66-71. doi:10.1126/science.7545954
- Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. N Engl J Med. 2003;348(23):2339 2347. doi:10. 1056/NEJMra012284
- Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group trial GOG-0199. I Clin Oncol. 2014;32(29):3275-3283. doi: 10.1200/JCO. 2013.54.1987
- Norquist BM, Garcia RL, Allison KH, et al. The molecular pathogenesis of hereditary ovarian carcinoma: alterations in the tubal epithelium of women with BRCA1 and BRCA2 mutations. Cancer 2010;116(22):5261-5271. doi: 10.1002/cncr.25439
- I numeri del cancro in Italia 2019 Aiom-Artum. https://www.aiom.it/wpcontent/uploads/2019/09/2019\_Numeri \_Cancro-operatori-web.pdf
- Antoniou AC, Gayther SA, Stratton JF, Ponder BA, Easton DF. Risk models for familial ovarian and breast cancer. Genet Epidemiol. 2000;18(2):173-190. doi:10.1002/(SICI)1098-2272(200002)18:23.0.CO;2-R
- Anglian Breast Cancer Study Group. Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of breast cancer cases. Br J Cancer. 2000;83(10):1301-1308. doi:10.1054/ bioc.2000.1407
- Antoniou AC, Pharoah PD, McMullan G, et al. A comprehensive model for familial breast cancer incorporating BRCA1, BRCA2 and other genes. Br J Cancer. 2002;86(1):76-83. doi: 10.1038/sj.bjc. 6600008
- Peto J, Collins N, Barfoot R, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. J Natl Cancer Inst. 1999;91(11):943-949. doi:10.1093/jnci/91.11.943
- 12 Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA mutation frequency and patterns treatment response in BRCA mutationpositive women with ovarian cancer a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group, I ClinOncol 2012: 30:2654
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011; 474: 609-15

- 14 Rust K, Spiliopoulou P, Tang CY, et al. Routine germline BRCA1 and BRCA2 testing in ovarian carcinoma patients: analysis of the Scottish real life experience, BIOG, 2018 Feb 20
- Antoniou A. Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet. 2003;72(5): 1117-1130. doi:10.1086/375033
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance.J Clin Oncol. 2007;25(11): 1329-1333. doi:10.1200/JCO.2006.09.1066
- Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force. JAMA. 2019;322(7):652-665. doi:10.1001/jama.2019.10987
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30
- National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version I.2018 -October 3, 2017). 2018. https://www.nccn.org/profession als/physician\_gls/PDF/genetics\_screeni ng.pdf. Accessed March 20, 2018.
- Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CI. Mourits MI. de Hullu IA. Kets CM. Germline BRCA<sub>1</sub>/<sub>2</sub> mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. Eur J Cancer. 2016;61:137–145.
- de Jonge MM, Ruano D, van Eijk R, et al. Validation and implementation of BRCA<sub>1</sub>/<sub>2</sub> variant screening in ovarian tumor tissue. J Mol Diagn. 2018;20(5):600-611.
- 22 Hennessy BT, Timms KM, Carey MS, et al. Somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 could expand the number of patients that benefit from poly (ADP ribose) polymerase inhibitors in ovarian cancer, I Clin Oncol. 2010;28(22):3570-3576.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature. 2011;474(7353):609-
- 24 Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. Clin Cancer Res. 2014;20(3):764-775.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. 25 Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495-2505
- 26 Bayraktar S, Arun B. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. Breast. 2017 Feb;31:224-232.

#### **ICP - INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY**





# La colestasi intraepatica in gravidanza

**La colestasi** è la riduzione del flusso biliare canalicolare che determina la ritenzione nel sangue di una o più sostanze normalmente secrete dalla bile quali: i sali biliari, il colesterolo, i fosfolipidi, la bilirubina, gli enzimi biliari (fosfatasi alcalina, gammaGT, 5-nucleotidasi, Leucin Amino Peptidasi o LAP)



MARIA OLIVA PENSI Responsabile della Struttura Semplice Dipartimentale Aziendale di Epatologia Usl Umbria2



MAURIZIO SILVESTRI Dirigente medico Consultorio familiare Spoleto e Tesoriere Aogoi

LA COLESTASI è la riduzione del flusso biliare came precedentemente detto, può comparire ittero. nalicolare che determina la ritenzione nel sangue di una o più sostanze normalmente secrete dalla bile quali: i sali biliari, il colesterolo, i fosfolipidi, la bilirubina, gli enzimi biliari (fosfatasi alcalina, gammaGT, 5-nucleotidasi, Leucin Amino Peptidasi o LAP).

Nella medicina ippocratica la bile nera e gialla faceva parte dei quattro fluidi vitali che costituivano il fondamento della fisiologia dell'organismo prattutto se da Fivet), colestasi durante l'utilizzo umano insieme al flegma ed al sangue. La bile gialla era prodotta dal fegato, la bile nera dalla milza, il sangue dal cuore ed il flegma dal cervello. Si pensava che, una produzione eccessiva di bile gialla, fosse causa di un temperamento aggressivo, noto come "collerico".

Il fegato è il parente povero della gravidanza. All'aumento della sua attività non corrisponde un significativo incremento del suo flusso ematico; questo può favorirne disfunzioni. Alcune sono specifiche della gravidanza: l'iperemesi gravidica nel I trimestre e, nei trimestri successivi, la colestasi intraepatica della gravidanza (ICP, Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy), preeclampsia, sindrome HELLP e steatosi epatica acuta della gravidanza

Durante il periodo gestazionale gli acidi biliari e le transaminasi restano di solito invariate, la fosfatasi alcalina aumenta anche del 30% e l'albumina si riduce per l'emodiluizione. Nel 3-5 % invece tali indici si modificano a seguito di malattia primitiva ma, più spesso, per disfunzione secondaria proprio alla gravidanza.

#### Numeri, sintomatologia e rischi.

lentemente alla pianta del piede e palmo della

Altri sintomi e segni possono accompagnare il prurito quali urine scure, ittero e presenza di grasso nelle feci ( steatorrea).

Il prurito, che si esacerba la notte ostacolando il riposo notturno, è associato all'aumento degli acidella bilirubina. In quest'ultimo caso infatti co-

Di solito tutto si risolve spontaneamente entro le prime quattro settimane di puerperio.

L'incidenza globale è dello 0.1-2 %. In Europa varia dallo 0.1% al 1.5 mentre è più alta nelle Americhe, soprattutto meridionali. L'etnia ne favorisca l'insorgenza. Altri fattori di rischio sono: anamnesi familiare o personale positiva per la colestasi, età materna avanzata, gravidanza plurima (sodella contraccezione ormonale.

La predisposizione genetica, gli steroidi gravidici e fattori ambientali influenzano la sua comparsa. Si manifesta prevalentemente nella stagione invernale.

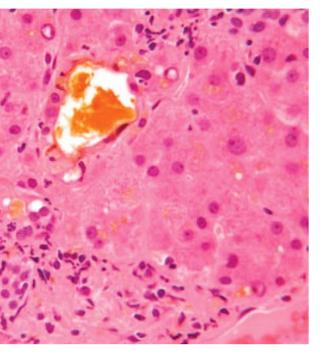
La ICP si associa ad un incremento degli esiti sfavorevoli: parto pretermine spontaneo, morte endouterina improvvisa ad eziologia ignota, asfissia neonatale, liquido amniotico tinto di meco-

Una recente metanalisi ha evidenziato che il rischio di parto pretermine è aumentato quando i valori sierici di BA sono > 40 μmol/L, mentre il rischio di morte endouterina se > 100µmol/L. Pertanto, dopo avere fatto diagnosi di ICP, per avere una stima del rischio degli esiti sfavorevoli correlati è necessaria la valutazione quantitativa dei BA. Tale valutazione dovrà essere ripetuta almeno settimanalmente.

Il rischio di morte improvvisa fetale è sicuramente la più temibile delle complicanze. La causa è ignota, autori la collegano alla comparsa di aritmie cardiache. Non si associa ad insufficienza placentare, oligoidramnios e IUGR ed è normale la velocimetria Doppler.

La ICP si caratterizza per il prurito persistente sen- Nel 2019 su Lancet è stato pubblicato *Association* za rush cutaneo, intenso e particolarmente fasti- of adverse outcomes of intraepatic cholestatis of dioso, generalizzato oppure localizzato preva- pregnancy vhith biochimical markers: results of aggregate and individual patient meta-analyses da Ovadia e coll. che correla il rischio di morte fetale, in gravidanze singole, al valore della concentrazione degli BA. Le gestanti con colestasi intraepatica della gravidanza vengono stratificate in tre gruppi in relazione al livello sierico dei BA. Il gruppo con valori di BA > 100 μmol/L, dove si di biliari (BA), a volte anche delle transaminasi e colloca in genere solo il 10% di tutte le gravide che presentano ICP (quindi una minoranza), ha

Bile (liquido giallo) in una biopsia epatica. Colorazione con ematossilina eosina.



un rischio complessivo di morte intrauterina (MI) 30 volte superiore rispetto al resto della popolazione. Tale rischio inizia ad aumentare dalla 34 settimana, con una progressione direttamente proporzionale all'avanzare dell'età gestazione. Risulta significativamente aumentato dalla 36 settimana. Negli altri due gruppi (BA < 40 µmol/L e BA tra 40 e 100 µmol/L) si riscontra un piccolo/moderato aumento di rischio di MI in prossimità del termine della gravidanza.

#### **MANAGEMENT**

L'obiettivo è migliorare i sintomi materni e prevenire le complicanze, soprattutto fetali.

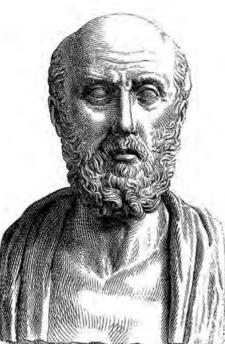
Per migliorare il prurito, oltre agli emollienti topici, nei casi più severi può essere utile l'antistaminico (clorfenamina cpr da 4 mg da 2 a 4 volte die)

Buoni risultati si hanno con la somministrazione Busto di Ippocrate di Acido Ursodesossicolico (UDCA); da 500 a mille mg assunto a stomaco pieno per migliorarne l'assorbimento. Durante il trattamento nel siero della gestante aumentano i BA titoli (TBA) circolanti ma si modifica il loro profilo.

Nella recente pubblicazione Enzymatic quantification of total serum bile acidas a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of prengnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study pubblicato a settembre 2019 su Bjog da Manna et al, gli autori hanno valutato il profilo degli BA nel siero di donne con ICP in trattamento con UDCA. I controlli vengono effettuati nella settimana o, prima dell'inizio della terapia, quindi settimanalmente durante le 13 settimane della durata dello studio.

Come risulta nella tabella, il trattamento con UDCA aumenta il TBA modificando però il profilo dei BA.

Nella settimana o, cioè l'ultimo campione prelevato in queste gestanti prima dell'inizio della terapia, si osserva una prevalenza di acido colico (CA). Questo probabilmente è il BA che causa degli eventi avversi gestazionali ed il suo incremento è direttamente proporzionale al presentarsi delle complicanze. Il valore del CA progressivamente si riduce nei controlli settimanale effettuati durante il trattamento con UDCA. Quest'ultimo BA



**Una recente** metanalisi ha evidenziato che il rischio di parto pretermine è aumentato quando i valori sierici di BA sono > 40 µmol/L, mentre il rischio di morti endouterina se > 100µmol/L

(UDCA)invece, che è quello somministrato a scopo terapeutico, progressivamente aumenta durante le 13 settimane di osservazione/ terapia.

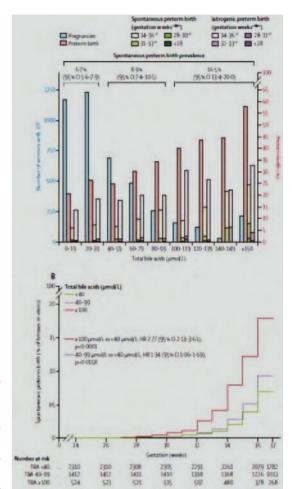
In assenza di un monitoraggio fetale validato per valutare il rischio di morte fetale durante ICP, l'unica prevenzione è di non attendere l'insorgenza spontanea del travaglio ma indurlo prima del termine della gestazione. La scelta del timing del parto sarà in relazione al valore dei BA sierici materni, considerando anche i problemi neonatali conseguenti ad un parto pretermine in epoche ge-

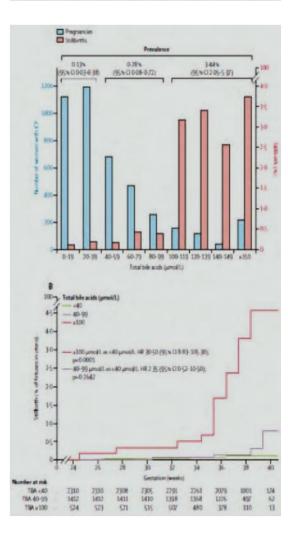
stazionali precoci. In corso di colestasi intraepatica della gravidanza aumenta il rischio di diabete gestazionale, ipotiroidismo e di preeclampsia. Quest'ultima, che può presentarsi in queste gestanti 4 volte di più rispetto alle altre, di solito compare con una latenza di circa 30 giorni rispetto l'insorgenza della ICP.

In caso di comparsa di prurito in gravidanza senza significativo aumento degli BA (< 10 µmol /L) e valori normali delle transaminasi, è necessario ripetere il controllo sierologico settimanalmente. È anche utile una valutazione dermatologica ed escludere patologie sistemiche che potrebbero essere la causa di prurito (esempio linfoma).

La gestante deve essere informata dell'elevata ricorrenza della ICP e pertanto, dopo 6 mesi dal parto, è consigliabile controllare gli indici epatici per escludere epatopatie preesistenti che hanno favorito la colestasi. Utile anche una valutazione epatologica poiché la colestasi gravidica aumenta il rischio di patologie epatiche, colelitiasi e malattie pancreatiche.

La scelta contraccettiva, se ormonale, sarebbe preferibile con l'utilizzo di preparati privi di estro-





**ASFISSIA PERINATALE** 

# Emogasanalisi cordonale (EGA). Equilibrio acido-base fetale e interpretazione dei risultati





Terapia Intensiva Neonatale, Responsabile Ssd Sten Dipartimento Materno-Infantile, Aorn San Carlo Potenza Regione Basilicata

del pH arterioso ombelicale, rappresenta uno dei marker di asfissia perinatale. Essa infatti risulta essere correlata a un'alterazione degli scambi gassosi a livello placentare, che portano ad un'ipossia che, se prolungata, può a sua volta causare attivazione tissutale del metabolismo anaerobio con conseguente comparsa di acidosi lattica e successivo aumento del deficit di basi.

È al momento controverso se il fattore con maggior valore prognostico sia determinato dal pH oppure dal BE (5-6).

#### 1.1 CENNI DI FISIOLOGIA

Il normale funzionamento del metabolismo fetale, così come quello delle età successive (metabolismo aerobio), comporta la produzione di acidi che vengono tamponati per mantenere all'interno dell'organismo l'omeostasi dell'equilibrio

L'ACIDEMIA FETALE, misurata mediante rilevamento acido-base. Tali acidi possono essere volatili (aci- L'asfissia perinatale rappresenta una do carbonico) o non volatili (acidi organici).

L'acido carbonico (H2CO3), prodotto dal metabolismo aerobio mediante la fusione di CO2 + H2O da parte dell'anidrasi carbonica eritrocitaria, è dipendente dalla produzione di CO2, che a sua volta, è correlata al tasso di consumo fetale di O2 (10,11). Esso viene a sua volta scisso in CO2 e H2O, permettendo l'eliminazione delle molecole di CO2 È ormai consolidato che l'outcome neonatale sia tramite la rapida diffusione, in condizioni normaggiormente correlato alla presenza di acidosi mali, attraverso la barriera placentare. La ritenmetabolica rispetto all'acidosi respiratoria (3-4). zione di CO2 in caso di alterazione degli scambi gassosi a livello placentare, causa in primo luogo acidosi respiratoria (riduzione del pH, aumento della pCO2).

> Gli acidi organici (acido lattico, chetoacidi) si formano quando uno stato di ipossia fetale prolungato determina l'attivazione del metabolismo anaerobio. Tali acidi, non essendo in grado di diffondere facilmente attraverso la barriera ematoplacentare, si accumulano nell'organismo fetale. Ouando tale accumulo eccede la produzione dei

delle maggiori cause di morbilità e mortalità neonatale e infantile, e presenta un'importante associazione con morte neonatale, encefalopatia ipossico-ischemica, crisi convulsive, paralisi cerebrale e ritardo psicomotorio (1-2).

sistemi tampone, si sviluppa un quadro di acidosi mista (pH basso, HCO3 basso, CO2 elevata) o solo metabolica (pH basso, HCO3 basso, CO2 normale). L'aumento dell'acido lattico come prodotto della glicolisi anaerobica causa un calo del pH tamponato dagli ioni bicarbonato che riducendosi produrranno un alto deficit di basi. I sistemi tampone maggiormente utilizzati dall'organismo sono rappresentati da bicarbonati ed emoglobina (7). Anche la placenta gioca un ruolo significativo nel mantenere l'omeostasi del pH nel feto, proteggendolo contro variazioni del pH materno.

In un vecchio studio del 1984 in cui venivano analizzati gli scambi gassosi materno-fetali utilizzando un modello di placenta umana, si è visto che l'insorgenza di acidosi sul versante materno della circolazione non alterava in modo significativo l'equilibrio acido-base fetale.

Sebbene la fisiologia dell'equilibrio acido-base sia simile a quella post-natale, il feto presenta una ridotta capacità di correggere l'acidemia mediante compenso renale o respiratorio; quest'ultimo inoltre viene garantito dalla placenta, che nella vita fetale supplisce il ruolo dell'apparato respiratorio. La placenta nel feto si comporta da "polmone" e da "rene" infatti, ossigena il sangue fetale ed elimina i metaboliti.

L'ossigenazione fetale dipende da:

- ossigenazione materna
- flusso placentare adeguato
- trasferimento attraverso la placenta e ossigenazione fetale
- rilascio ai tessuti.

Per questo l'ipoperfusione placentare rappresenta la maggior causa di acidosi respiratoria e metabolica, con evoluzione della prima forma nella seconda se la perfusione non viene adeguatamente ripristinata.

#### 1.2 RILEVAZIONE ALLA NASCITA DELL'EMOGASANA-LISI CORDONALE

La misurazione dell'emogas funicolare venoso ed arterioso è ormai diventata routinaria in molti punti nascita, anche se in molti centri viene riservata solo ai neonati ad alto rischio. Non c'è infatti consenso unanime sulle indicazioni all'esecuzione di tale esame. Il "Royal College of Obstetricians and Gynecologists" ed il "Royal College of Midwives" ne raccomandano l'utilizzo in tutti i parti cesarei o strumentali eseguiti a causa di alterazioni delle condizioni fetali, e consigliano di considerarne l'analisi in tutti i parti indipendentemente dalle condizioni fetali (8).

Non c'è però evidenza che la misurazione routinaria dell'emogas a tutti i nati sia vantaggiosa dal punto di vista costo-beneficio; dovrebbe essere in ogni caso eseguita dopo ogni parto in cui sia sospettato un quadro di acidosi fetale (es. Indice di Apgar < 5 a 5 e 10 min, alterazione CTG, febbre materna, parto operativo, basso peso alla nascita, nati pretermine) (9).

La rilevazione dell'emogas cordonale rappresenta una misura oggettiva della risposta fetale al  $\overline{_{FIGURA\ 2}}$ parto (5) e, oltre ad essere uno dei criteri utilizzati per la diagnosi di asfissia perinatale, rappresenta anche un valido strumento utilizzato in ambi- del pH = Acidosi) to medico-legale per la ricostruzione degli even- ACOG Tech Bull 127, 1989 ti intra-partum in caso di disabilità a lungo termine (10). Ouindi L'EGA ci dice come è l'equilibrio acido-base fetale alla nascita e poiché l'equilibrio acido-base intrapartum dipende dall'ossigenazione fetale l'EGA valuta lo stato di ossigenazione intrapartum (International Journal of Gynecology and Obstetrics 131/2015; Figo consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of

Il "Royal College of Obstetricians and Gynecologists" ed il "Royal College of Midwives" ne raccomandano l'utilizzo in tutti i parti cesarei o strumentali



FIGURA 1 Valori medi di pH, CO2, HCO3 e BE su emogas funicolare arterioso rispettivamente nel neonato a termine e pretermine

#### Reference range for umbilical artery blood gas

Umbilical arterial blood	Mean	5th to 95th percentile
pH	7.27	7.15 to 7.38
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	50.3	32 to 68
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	22	15.4 to 26.8
Base excess (mEg/L)	-2.7	-8.1 to 0.9

Values represent findings from umbilical artery cord blood analysis after vaginal delivery of 3522 unselect

Data from: Riley RJ, Johnson JWC. Collecti gases. Clin Obstet Gynecol 1993; 36:13.

#### Reference range for umbilical artery blood gas

Umbilical arterial blood	Mean	5th to 95th percentile
рН	7.28	7.14 to 7.4
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	50.2	32 to 69.2
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	22.4	16 to 27.1
Base excess (mEq/L)	-2.5	-7.6 to 1.3

fants delivered at Shands Hospital, University of Florida

Se pH arteria ombelicale

Acidosi	pCO2	нсоз-	-
RESPIRATORIA	1 (> 65)	↔ (≥ 22)	↔ (-6.4 ± 1.9)
METABOLIÇA	↔ (< 65)	↓ (< 22)	† (-15.9 ± 2.8)
MISTA	↑ (≥ 65)	↓ (< 22)	† (-9.6 ± 2.5)

Acidosi respiratoria fetale: riduzione del pH, aumento della PCO2, calo della pO2

Acidosi mista: pH basso, HCO3 basso, CO2 elevata Acidosi metabolica fetale: pH basso, HCO3 basso, CO2 normale (valori soglia che correlano maggiormente con esiti sfavorevoli pH <7 e BD ≥ 12mmol/L).

intrapartum fetal monitoring).

È ormai noto che la misurazione del pH arterioso sia preferibile a quello venoso, in quanto riflette in modo più accurato lo stato acido-base del feto ed è maggiormente correlato ad eventuali morbilità neonatali (7). Il prelievo dal vaso arterioso contiene sangue di provenienza fetale, il sangue della vena ombelicale proviene dalla placenta e conseguentemente da informazioni meno sensibili sull'equilibrio acido-base del neonato.

In condizioni normali, il PH fetale è inferiore rispetto a quello materno di 0,1 unità, la pCO2 è maggiore, pO2 e BE sono più bassi. Il feto normale, infatti, comincia il travaglio con un deficit di basi di circa -2 mmol/L per poi avere alla nascita un valore compreso tra -4 e -6 mmol/L circa (Fig.1).

#### 1.3 INTERPRETAZIONE DELL' EGA DA FUNICOLO

Nelle Fig. 1 e 2 sono riportati i valori medi di pH, CO2, HCO3 e BE su emogas funicolare arterioso rispettivamente nel neonato a termine e pretermine.

In una review del 1993 i valori medi ottenuti dopo un parto cesareo non in travaglio erano analoghi a quelli presentati nella tabella (fig. 1), relativi al parto vaginale.

La differenza artero-venosa del pH può aggiungere importanti informazioni sull'eziologia dell'acidemia alla nascita: tale differenza aumenta infatti nei casi di ostruzione del flusso ombelicale (ad es. prolasso del funicolo), mentre si riduce nei casi di ipoperfusione placentare (es. distacco di placenta).

L'eccesso basi, o BE, è il valore che permette di discriminare tra acidosi respiratoria e metabolica. Nel caso di acidosi metabolica, il suo valore diventa negativo, per cui si parla di deficit di basi (BD). Il BD dimostra una correlazione lineare con la produzione di acido lattico e correla con il rischio di outcome neurologico sfavorevole. Si accetta come predittivo dell'aumento del rischio di

#### **ASFISSIA PERINATALE**

complicanze un BD  $\geq$  12 mmol/L (in particolare valori tra 12 e 16 mmol/L). Valori medi di lattati dopo un travaglio fisiologico variano da 2.55 a 4.63 mmol/L, ma i dati sono limitati (Tuuli Ob Gyn 2014).

È tuttora in discussione se il BD sia di per sé un fattore predittivo indipendente.

Secondo lo studio di Knutzen et al. del 2015, esso non aggiungerebbe alcuna informazione prognostica rispetto al solo pH. (6)

Si stima che in travaglio fisiologico privo di complicanze il BD aumenti di circa 3 mmol/L in diverse ore (BE alla nascita vedi fig. 1); per contro, in presenza di uno stress fetale che esita, in termini di tracciato CTG, in decelerazioni ripetitive moderate o variabili severe, può aumentare

il BD di circa 1 mmol/L ogni 30 minuti, mentre decelerazioni ripetitive tardive o variabili severe atipiche, sarebbero associate ad un aumento del BD di 1 mmol/L ogni 6- 15 minuti; infine una bradicardia estrema terminale (come quella che si verifica in caso di rottura uterina, distacco placentare maggiore o occlusione completa del funicolo), può invece aumentare il BD di 1 mmol/L ogni 2-3 minuti. (11)

In caso di asfissia di lunga durata la differenza di BE arterioso e venoso è inferiore a -6 mmol/L, in caso di asfissia di breve durata la differenza di BE arterioso e venoso è superiore a -6 mmol/L (*Low et al. Am J Obstet Gynecol. 1977; 129:857-72*).

Va comunque sottolineato che diversi fattori possono condizionare la risposta fetale all'ipossia, come ad esempio i tempi di insorgenza del danno fetale (processo acuto vs cronico), la presenza di anemia o alterazioni cardiovascolari, l'età gestazionale (termine vs pretermine), la presenza di ipotensione o ipoperfusione.

Anche il lattato arterioso ombelicale è stato studiato come marker di acidosi metabolica fetale. La sua misurazione routinaria non è comunque raccomandata dato il suo scarso valore predittivo. Non è chiaro quale possa essere il valore cutoff di lattato maggiormente correlato ad outcome sfavorevole, anche perché i livelli ematici sono molto variabili a seconda del metodo di misurazione utilizzato. In uno studio di coorte del 2012 (12) un valore di lattato di 5,70 mmol/L risultava avere una sensibilità ed una specificità rispettivamente del 69% e 88% nel predire l'insorgenza di encefalopatia moderata o severa. Altri autori sostengono che valori di lattati superiori a 10 mml/L sono fortemente correlati ad outcome neonatale avverso a breve termine. (13)

#### 1.4 CORRETTA ESECUZIONE DELL'EMOGASANALISI CORDONALE

(Raccomandazioni per l'assistenza al neonato con encefalopatia ipossico-ischemica candidato al trattamento ipotermico; gruppo di studio di neurologia neonatale della Società Italiana di Neonatologia)

La valutazione dell'EGA è fondamentale per la definizione di asfissia intrapartum. Viene infatti definita asfissia una condizione di alterati scambi gassosi che conduce ad una progressiva ipossia ed ipercapnia con una significativa acidosi metabolica.

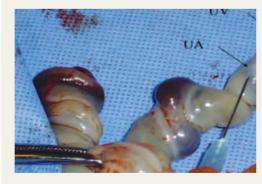
#### **MODALITÀ DI PRELIEVO**

- A. Sede del prelievo: arteria ombelicale: riflette lo stato fetale vena ombelicale: rifletto lo stato placentare.
- **B.** Tecnica: doppio clampaggio del cordone ombelicale, inizialmente dal lato fetale e successivamente da quello placentare, possibilmente prima del secondamento.



- Un segmento di cordone clampato è stabile per pH, pO2, pCo2 fino a 60 minuti. Il prelievo di sangue cordonale in una siringa eparinata è stabile per altri 60 minuti.
- Prelievo con ago e capillare o siringa, entrambi eparinati. Se tale prelievo non fosse possibile è indicato prelievo dal piatto coriale (le arterie cavalcano le vene).





NB nel caso non fosse possibile per motivi tecnici od organizzativi il prelievo cordonale è necessario un campione di sangue dal neonato (capillare arterializzato, arterioso o venoso entro un'ora dalla nascita). In caso di più EGA è attendibile quello più vicino al momento del parto.

44

Anche il lattato arterioso ombelicale è stato studiato come marker di acidosi metabolica fetale. La sua misurazione routinaria non è comunque raccomandata dato il suo scarso valore predittivo.

La presenza di acidosi (pH < 7.00 e/o BE ≥12mmol/l) da emogasanalisi ottenuta entro 1 ora dalla nascita fa parte dei 4 criteri essenziali necessari per correlare un evento acuto intrapartum alla paralisi cerebrale. L'ipossia intrapartum è definita da almeno uno dei seguenti criteri (A): Punteggio di Apgar < 0 = a 5 a 10 m' di vita, oppure necessità di proseguire la rianimazione con tubo endotracheale o maschera e pallone ancora a 10 m' di vita, oppure acidosi fetale o neonatale da valore di pH e/o BE con valori scritti.

La presenza di almeno uno dei criteri A più l'esame neurologico neonatale alterato tra 30 e 60 m' di vita (criterio B) prevedono l'avvio della valutazione aEEG (per almeno 30 m') e quindi del trattamento ipotermico, entro le 6 ore di vita, in caso di patterns aEEG e/o EEG patologici (attualmente l'ipotermia cerebrale rappresenta il trattamento di scelta dell'encefalopatia ipossico-ischemica).

L'American College of Obstetricians and Gynecologists (Acog), l'American Academy of Pediatrics(AAP), raccomandano di eseguire un'EGA da arteria ombelicale e da vena ombelicale in caso di punteggio di APGAR < 7 a 5 minuti, parto prematuro, ritardo di crescita intrauterino, alterazione della frequenza cardiaca fetale rilevata tramite tracciato cardiotocografico, patologia tiroidea materna, febbre intrapartum o gravidanze multiple; il National Institute for Health and Clinical Excellence (Nice) raccomanda di eseguire un'EGA da arteria ombelicale e da vena ombelicale in caso di Apgar score a 1 minuto minore o uguale a 5 (23). Si puntualizza la necessità di eseguire l'EGA sia da vena che da arteria ombelicale per avere la certezza della provenienza del campione. È stato descritto infatti un errore di campionamento nel 18-39% dei casi, in cui i campioni prelevati presentavano valori sovrapponibili, provenendo presumibilmente entrambi dalla vena ombelicale.

La sicurezza che il campione provenga dall'arteria ombelicale si ha solo in presenza di 2 EGA con valori diversi di pH e pCO2, essendo minore il pH e maggiore la pCO2 dell'arteria ombelicale.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. William KP SA. The correlation of seizures in newborn infants with significant acidosis at birth with umbilical artery cord gas values.

Obstet Gynecol. 2002;100(3):557-560.

2. Winkler CL, Hauth JC, TuckerJM, Owen J BC. Neonatal complications at term as related to the degree of umbilical artery acidemia. Am J Obstet Gynecol. 1991;164(2):637-641.

3. Wildschut J, Feron FJM, Hendriksen JGM, et al. Acid — base status at birth, spontaneous motor behaviour at term and 3 months and neurodevelopmental outcome at age 4 years in full-term infants. Early Hum Dev. 2005;81:535-544. doi:10.1016/j.earlhumdev. 2004.11.006.

4. Goldaber KG, Gilstrap LC 3rd, Leveno KJ, Dax JS, McIntire DD. Pathologic fetal acidemia. Obstet Gynecol. 1991;78(6):1103-

5. Georgieva A, Moulden M, Redman CWG. Umbilical cord gases in relation to the neonatal condition: The EveREst plot. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;168(2):155-160. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.01.003.

6. Knutzen L, Svirko E, Impey L. The significance of base deficit in acidemic term neonates. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(3):373.e1-e373.e7. doi:10.1016/j.ajog.2015.03.051.

7. JN B. Maternal-fetal acid-base physiology. Clin Obs Gynecol. 1993;36(1):3-12.

8. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Anaesthetists RC of P and CHR of. Safer childbirth. Minimum standards for the organisation and delivery of care in labour. 2007:46.

 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) and American Academy of Pediatrics - Neonatal encephalopathy and neurologic outcome. 2014.

10. Malin GL, Morris RK, Khan KS. Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:c1471. doi:10.1136/bmj.c1471.

11. Ross MG, Gala R. Use of umbilical artery base excess: Algorithm for the timing of hypoxic injury. 2002;187(1):1-9. doi:10.1067/mob.2002.123204.

12. White CRH, Doherty DA, Henderson JJ, et al. Accurate prediction of hypoxicischaemic encephalopathy at delivery: a cohort study Accurate prediction of hypoxic-ischaemic encephalopathy at delivery: a cohort study. 2012;7058(February 2016). doi:10.3109/14767058.2011.653421

13. International Journal of Gynecology and Obstetrics 131/2015; Figo consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring.

14. Acog Committee on Obstetric Practice. Acog Committee Opinion N°348. November 2006: umbilical cord blood gas and acid-base analysis. Obstet Gynecol. 2006;108:1319 22.





**VACCINAZIONI ANTINFLUENZALI** 

# Come prepararsi ad UN AUTUNNO CALDO

Sembra stia diventando reale il timore che avevamo, cioè di "un autunno caldo" con la circolazione del Covid 19 assieme al virus dell'influenza stagionale

**DATO CHE I SINTOMI** respiratori di queste infezioni sono simili, è indispensabile promuovere la vaccinazione antiinfluenzale per ridurre sia i casi sospetti di Covid 19 che le complicanze da influenza nei soggetti a rischio e, di conseguenza, gli accessi ai pronto soccorso e ai reparti di cura, che potrebbero trovarsi di nuovo sotto stress per la ripresa della pandemia ed essere fonte di trasmissione di coronavirus.

La vaccinazione aiuterebbe inoltre a contrastare l'assenza per malattia del personale di assistenza. L'influenza stagionale si cura senza importanti interventi e raramente ci sono complicazioni nei soggetti sani. Al contrario, possono essere gravi, se non letali, le complicanze che avvengono in soggetti a rischio, come le donne in gravidanza ed i neonati. La complicanza più temibile è la sovrapposizione batterica e virale che interessa l'apparato respiratorio. La gestante è ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza



MAURIZIO SILVESTRI Dirigente medico Consultorio familiare Spoleto e Tesoriere Aogoi

per i cambiamenti che, in gravidanza, interessano l'apparato cardiopolmonare ed il sistema immunitario. Il rischio di ricovero diventa 4 volte superiore rispetto alle donne non in gravidanza. Di solito l'infezione non dà seguito ad elevata viremia o trasmissione transplacentare. Le rare comprattutto dalla severità dell'infezione materna. Anche il neonato è vulnerabile e può andare inningite, encefalite.

Di conseguenza, fra le categorie ad alto rischio di complicanze o ricoveri correlati all'influenza per le quali la vaccinazione è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente, il Ministero della Salute inserisce le donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano in gravidanza e nel periodo post partum.

L'adesione a questa vaccinazione, pur se difficile da rilevare con esattezza con i nostri sistemi è bas-

sa (solo l'1,7 % delle gestanti nella stagione 2016-2017) e quindi lontana dagli obiettivi di copertura individuati dal Ministero della Salute per tutti i gruppi target: 75% obiettivo minimo e 95% obiettivo ottimale.

È necessario allora facilitarla. Questo può avveplicanze fetali e della gravidanza dipendono sonire anche attraverso la co-somministrazione del vaccino antipertosse (anch'esso raccomandato in gravidanza) ed eventualmente all'immunoproficontro a tonsillite, otite, sinusite, convulsioni, melassi anti D ante partale sistemica. Anche l'offerta della vaccinazione negli ambulatori della gravidanza durante i controlli routinari potrebbe favorirne l'adesione.

Le più importanti società scientifiche di ostetricia e ginecologia, internazionali e nazionali, sono impegnate a contrastare l'esitazione vaccinale. Questa a volte è supportata anche dagli operatori che si prendono cura della gravidanza (ginecologi e ostetriche) e dai medici di medicina generale. La "vaccinofobia", che porta la gestante

#### VACCINAZIONI ANTINFLUENZALI



a rifiutare l'opportunità di salute, è diffusa so- La variazione antigenica fa sì che i vaccini prattutto attraverso il web e si basa sulla mancata consapevolezza dei rischi di complicanze della malattia ed anche dall'efficienza e sicurezza del

Questo è composto da virus inattivati e frammentati, senza rischi connessi a quelli a base di virus viventi attenuati. Milioni di italiani l'hanno ricevuto negli ultimi 40 anni ed esistono numerose prove scientifiche a sostegno della sua sicurezza per madre, feto e neonato.

Viene preparato dalle industrie farmaceutiche seguendo le direttive Oms e recepite dal Ministero nel 1933. Si tratta di un virus a RNA della famiglia della Salute. La commercializzazione è approvata dai comitati di esperti di Aifa ed Ema e soggetta ad attenta sorveglianza post marketing per valutate le reazioni avverse rilevabili solo con l'uso di massa del prodotto.

I vaccini sono anche "vittime" dei loro stessi successi. Infatti, riducendo drasticamente l'incidenza della malattia, favoriscono la perdita della consapevolezza dei rischi ad essa legati. Nella nostra quotidianità clinica sappiamo che è più agevole somministrare un farmaco ad un soggetto malato (con la speranza che guarisca), piuttosto che somministrare un vaccino per evitare che si ammali, soprattutto quando, proprio grazie al vaccino, la malattia è diventata remota e non più percepita come un pericolo.

#### PREVENIRE È PIÙ DIFFICILE CHE CURARE!

L'influenza è un serio problema di sanità pubblica. Approssimativamente ogni anno abbiamo nel mondo un miliardo di malati con 400 mila decessi, in Europa 40 milioni di malati con 60 mila decessi, nel nostro Paese 7,5 milioni di malati con 8 mila decessi.

La vaccinazione permette di prevenirla in oltre il 60% delle gestanti immunizzate.

Se contratta nei soggetti vaccinati, questa decorre con minore gravità, misurabile attraverso la ridotta ospedalizzazione dei soggetti affetti.

Vari lavori hanno dimostrato che i nati da madri vaccinate avranno il 61% di probabilità in meno ammalarsi entro i primi sei mesi di vita e l'81% di probabilità in meno di essere ricoverati per le complicanze da influenza stagionale.

Proprio per questa bassa efficacia protettiva è consigliato che vengano vaccinate anche le princi-

prodotti in precedenza siano inefficaci nelle successive stagioni epidemiche e che l'immunità, attiva due settimane dopo il suo inoculo, declina nell'arco di 6-8 mesi

pali fonte di contagio per la diade gestante-madre e neonato, cioè i famigliari più stretti, il cosiddetto cocooning.

Il virus influenzale venne isolato in Inghilterra degli Orthomyxoviridae. Oggi ne conosciamo quattro: tipi A e B, responsabili della sindrome influenzale classica, tipo C, di scarsa rilevanza clinica e generalmente asintomatico, tipo D, la cui capacità di infettare l'uomo non è ancora chiara. I virus di tipo A sono ulteriormente suddivisi in sottotipi sulla base delle differenze molecolari di due glicoproteine di superficie. Tali glicoproteine hanno marcata tendenza a variazioni antigeniche: ciò permette al virus di eludere la risposta immunitaria specifica dell'ospite, ottenuta da precedenti infezioni o vaccinazioni e quindi di diffondersi rapidamente. È una delle cause della rapida diffusione della malattia in forma epidemica. L'immunità acquisita con la vaccinazione declina nell'arco di 6-8 mesi. Pertanto è necessario che la gestante, così come il resto della popolazione, si vaccini ad ogni stagione epidemica influenzale.

Si raccomanda quest'anno di anticipare la campagna vaccinale a partire dall'inizio di ottobre e offrirla ai soggetti eleggibili in qualsiasi momento della stagione influenzale, anche se si dovessero presentare in ritardo.

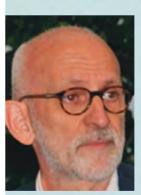
La vaccinazione infine è raccomandata e offerta attivamente e gratuitamente anche ai Medici ed altro personale sanitario che, attraverso loro attività assistenziale, possono trasmettere la malattia alle persone ad alto rischio di complicanze influenzali. Particolare riguardo è necessario per quelli che prestano assistenza nei reparti quali i punti nascita.

Si ricorda che il Ministero della Salute raccomanda l'accurato monitoraggio da parte delle Aziende sanitarie delle relative coperture vaccinali raggiunte nei loro centri di assistenza.



### Vaccino antin

C'è una grande discussione sul vaccino antinfluenzale: è utile estendere la vaccinazione ad altre fasce della popolazione, oltre agli anziani dai 65 anni e ai malati di malattie croniche? Il vaccino protegge anche dal Covid-19? Può facilitare la diagnosi differenziale tra sindromi influenzali e Covid-19?



**GUIDO GIUSTETTO** Presidente Ordine dei medici Chirurghi e Odontoiatri della Provincia di Torino

PRIMA DI PROVARE A RISPONDERE a queste domande è necessario premettere qualche osservazione.

Purtroppo il vaccino antinfluenzale ha una resa preventiva modesta, sia perché sono molti (oltre 200) gli agenti che provocano sindromi simili all'influenza (ILI), ma non sono evitate dal vaccino, sia perché la sua efficacia intrinseca non è alta. Valutando i dati dei rapporti virologici ed epidemiologici dell'Istituto Superiore di Sanità delle stagioni influenzali dal 2013 al 2020, si vede come la media di campioni biologici positivi al virus influenzale si attesti intorno al 30% di coloro i quali lamentano sintomi da influenza; vale a dire che per il restante 70% si tratta di sindromi dovute ad altri virus: parainfluenzali (principalmente paramyxovirus), ma anche rhinovirus, adenovirus, coronavirus, che possono trarre solo parzialmente beneficio dalla vaccinazione.

Inoltre l'efficacia media del vaccino antinfluenzale è stimata¹ al 44%, cioè il vaccino riesce a prevenire meno della metà dei casi di influenza vera. In letteratura non vi sono dati che provino un forte vantaggio della vaccinazione negli adulti sani: in queste persone De Micheli et al<sup>2</sup> hanno calcolato che la vaccinazione antinfluenzale riduce i casi di influenza tra l'1% e il 2%. Anche se si volesse, con l'estensione della vaccinazione, ridurre il carico assistenziale per il sistema sanitario, il risultato sarebbe assai scarso.



fluenzale: non è una panacea!

Questa stessa revisione afferma che l'effetto protettivo della vaccinazione sulle donne in gravidanza e sui neonati è modesto. Poiché però non vengono evidenziati seri eventi avversi, ed è noto che le donne in gravidanza sono maggiormente esposte a complicanze polmonari in caso di infezioni virali, con morti evitabili in donne giovani e sane<sup>3</sup>, la vaccinazione nelle donne gravide può rappresentare un vantaggio.

Non sembra invece vi siano dubbi sull'effetto protettivo della vaccinazione antinfluenzale nei confronti degli anziani, in particolare se affetti da pluripatologie.

Una revisione Cochrane del 2018<sup>4</sup> conclude che gli anziani vaccinati hanno un più basso rischio di influenza e probabilmente anche un minor rischio di ILI rispetto ai non vaccinati.

P. Walzer et al. <sup>5</sup> Ha riscontrato una significativa riduzione di mortalità per tutte le cause nei vaccinati, anche nella popolazione più anziana con multimorbidità.

Per quanto riguarda una possibile protezione da parte del vaccino antinfluenzale nei confronti di COVID-19, uno studio basato sulle risposte al questionario EpiCovid19 e pubblicato su Vaccines suggerisce una possibile associazione tra i vaccini anti-influenzale e anti-pneumococcico e una minor probabilità di risultare positivi al tampone per Covid-19<sup>6</sup>. In generale, nelle persone più fragili, il rischio che un'infezione da Sars-CoV-2 si sommi ad una da virus influenzale, può rendere più convincente vaccinare queste persone.

**UNA PREOCCUPAZIONE** per i prossimi mesi è la difficoltà di distinguere i casi di Covid-19 dalle sindromi influenzali per la sintomatologia sovrapponibile, almeno nelle fasi iniziali della malattia. Ciò porterebbe ad una richiesta di tamponi molto alta con rischio di saturare i laboratori. Per questo una parte importante della promozione della campagna vaccinale è impostata sull'aspettativa che se molte persone si vaccinano contro l'influenza, sarà più facile distinguere i casi di Covid-19, in quanto si dovrebbe eliminare il sospetto di un'influenza per i vaccinati.

Su questo, il Nucleo strategico del Gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni del Nitag, istituito dal Ministero della Salute il 23 agosto 2018 con compiti di supporto tecnico alla definizione delle politiche vaccinali nazionali, ha espresso7 molte riserve: "Infine, sul piano della comunicazione, l'aver indicato tra le finalità della vaccinazione antinfluenzale la facilitazione della diagnostica differenziale con Covid-19 e il non aver evidenziato i limiti di efficacia che caratterizzano questa vaccinazione rischiano di ingenerare aspettative eccessivamente ottimistiche, alla luce delle conoscenze ancora insufficienti sul comportamento del nuovo virus Sars-CoV-2 e della varietà e numerosità degli agenti microbici normalmente circolanti nella stagione invernale". In pratica, il vaccino, che come detto sopra, ha un'efficacia intorno al 40% sul 30% delle sindromi influenzali, eviterà una quota di influenze piuttosto bassa. Classificare come malati Covid-19 i vaccinati che presentassero, nonostante la vaccinazione effettuata, qualche sintomo da raffreddamento dovuto ad uno dei tanti virus in circolazione contemporaneamente a quello influenzale, sembra debole e anche a rischio di indurre timori infondati.

Vi sono poi degli aspetti organizzativi che non vanno sottovalutati.

La più grande quota di vaccini antinfluenzali viene effettuata dai medici di Medicina Generale che solitamente dedicavano alcune giornate alla vaccinazione convocando tutti i loro pazienti. Ora, per la necessità del distanziamento, queste "sedute di massa" non saranno possibili. Dunque, aumentare il numero di persone da vaccinare, senza una evidenza di efficacia forte, con i limiti organizzativi sopra detti, sembra, dal punto di vista delle priorità, un azzardo, tenuto conto dell'elevato impegno di assistenza cui è già attualmente chiamato il sistema delle cure primarie e il probabile incremento spontaneo di adesione da parte dei soggetti già presenti tra i target vaccinali, per via dell'accresciuta attenzione e della pressione mediatica in materia.

Fatte queste considerazioni, più che allargare la platea delle categorie a cui offrire la vaccinazione, sembra prioritario garantire con certezza la protezione delle persone veramente a rischio:

■ I SOGGETTI PIÙ FRAGILI per condizioni di vita e di salute (anziani > 65 anni, a cui si potrebbe offrire anche il vaccino antipneumococcico, comorbidità, per esempio anziani cardiopatici), in particolare quelli residenti nelle strutture sociosanitarie e di lungodegenza;

- GLI OPERATORI SANITARI e sociosanitari. Infine, anche per contrastare la diffusione del virus influenzale, così come stiamo ripetendo tutti i giorni per l'infezione da Sars-CoV-2, è imprescindibile:
- lavarsi spesso le mani e, in mancanza d'acqua e sapone, usare igienizzanti a base alcolica;
- indossare mascherine, specie in ambienti chiusi dove la distanza non si può mantenere;
- aerare regolarmente gli ambienti dove si soggiorna;
- evitare per quanto possibile ambienti chiusi e affollati;
- se ci si ammala, restare a casa evitando l'uso di antipiretici finché la temperatura non superi i 38°C (la febbre è un efficace meccanismo di difesa contro la replicazione virale), assicurandosi idratazione e riposo adeguati.
- 1 Sah P et al: Proc Natl Acad Sci USA 2019
- 2 Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Feb 1;2(2):CD001269. doi: 10.1002/14651858.CD001269.pub6. PMID: 29388196; PMCID: PMC6491184.
- 4 Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database Syst Rev 2018;2(2):CD004876. Published 2018 Feb 1. doi:10.1002/14651858.CD004876.pub4
- 5 Impact of Influenza Vaccination on Mortality in the Oldest Old: A Propensity Score-Matched Cohort Study Pauline Walzer1, Clémentine Estève2, Jeremy Barben1, Didier Menu3, Christine Cuenot3, Patrick Manckoundia1and Alain Putot1, Vaccines 2020, 8(3), 356; https://doi.org/10.3390/vaccines8030356
- 6 The Association between Influenza and Pneumococcal Vaccinations and SARS-Cov-2 Infection: Data from the EPICOVID19 Web-Based Survey Vaccines 2020, 8(3), 471; https://doi.org/10.3390/vaccines8030471
- 7 https://www.quotidianosanita.it/governo-eparlamento/articolo.php?articolo\_id=87187
- 8 https://www.saluteinternazionale.info/2020/09/influenza-intempi-di-Covid-19/



La parola ai giovani

# Maddalena Morlando: "Obiettivi? Trasmettere ai futuri specializzandi la mia passione per la diagnosi prenatale"

"Grazie all'esperienza maturata alla Fetal Medicine Unit del St. Georges' Hospital di Londra, ho capito cosa avrei voluto 'fare da grande', ossia occuparmi di gravidanza a rischio e diagnosi prenatale". È quanto racconta

Maddalena Morlando, giovane ricercatrice dell'Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli che oggi, sul solco di quanto maturato in Uk, porta avanti con passione la sua attività clinica e di ricerca al Primo Policlinico di

Napoli: "perché prendere le decisioni giuste al momento giusto può cambiare il futuro di un bambino e rendere la sua vita migliore".

#### Dottoressa Morlando, quando è iniziata la sua esperienza all'estero e quanto ha influito sulle sue scelte professionali?

Nel 2013, in quel periodo ero al quarto anno della scuola di specializzazione in ginecologia ed ostetricia. Ancora oggi in cuor mio ringrazio le tre persone speciali che mi hanno motivata a partire dandomi la spinta giusta ad affrontare un'esperienza che si sarebbe rivelata determinante per la mia formazione umana e professionale. Il mio mentore storico, il Prof. Martinelli, nei cui occhi ho sempre letto la passione per la ricerca, e che mi ha sempre motivata al confronto oltre ogni confine. Il dott. Napolitano, lo specializzando più anziano che prima di me aveva già fatto la sua esperienza all'estero e che provava a farmi guardare oltre i semplici aspetti organizzativi e a spiegarmi la meraviglia che mi attendeva lontano dalla mia comfort zone, nel periodo in cui mi sembrava di avere mille valide ragioni per non partire. E infine, l'uomo che sarebbe diventato mio marito, anche lui medico, che era appena tornato dal suo periodo di formazione all'estero mi convinse con una semplice frase: "Se stai valutando di fare un'esperienza all'estero falla senza pensarci, o la rimpiangerai per sempre...".

#### Dove è approdata?

Alla Fetal Medicine Unit del St. Georges' Hospital, Londra, UK dove ho ottenuto una fellowship. Avevo maturato un particolare interesse per la diagnosi prenatale. Ero affascinata dalle potenzialità di diagnosi in utero, dalla gestione di casi complessi, dalle nuove ipotesi di trattamento in utero di patologie un tempo considerate senza speranza. Presso la Fetal Medicine Unit ho potuto ampliare il mio bagaglio di esperienza: ogni giorno ero coinvolta nella gestione di casi di una umano. E mi ha fatto scoprire quello che avrei voluto fare "da grande": mettere tutto il mio impegno nel gestire al meglio i casi di quei piccoli feti che in utero, ancor prima di nascere, manifestavano dei problemi importanti. Ho compreso Qual è oggi lo stato dell'arte della sua attività? che, con le decisioni giuste prese al momento giusto, avrei potuto cambiare il futuro di un bambino, rendere la sua vita migliore. La medicina fetale mi dava il privilegio di accompagnare quelle



famiglie in uno dei momenti più belli della loro vita, la loro gravidanza, e questo mi avrebbe reso parte delle loro storie. Nei momenti migliori ero complessità estrema e questo ha sicuramente mila persona delle buone notizie. Ma in altri no, ero gliorato le mie competenze in quest'ambito. Inol· lì a dare cattive notizie, diagnosi infauste. E protre la gestione di casi complessi, la vicinanza e il babilmente quelli sono stati i momenti più prorapporto continuativo con famiglie devastate da fondi del mio lavoro. Gli attimi in cui ho compreuna diagnosi di patologia fetale in utero, credo so che devi fare sempre del tuo meglio, qualunmi abbia reso migliore anche dal punto di vista que sarà la destinazione finale. Tu sei lì ed hai l'opportunità di costruire il miglior futuro possibile per quel bambino, che è anche il futuro di un'intera famiglia.

Grazie alla mia esperienza a Londra al mio ritorno, una volta diventata specialista in ginecologia e ostetricia, ho avuto una grande opportunità. Ho conosciuto una persona speciale che ha scelto di

darmi fiducia e credere in me: il mio attuale direttore, il Prof. Nicola Colacurci. Grazie a lui oggi ho un ruolo di responsabilità nel servizio di gravidanza a rischio e diagnosi prenatale dell'ospedale in cui lavoro. E in più, mi ha fortemente supportata nell'intraprendere la carriera universitaria. Cerco di non dimenticare mai gli insegnamenti ricevuti durante il mio periodo a Londra. Mi interrogo sempre, mi metto in discussione, e vivo di un confronto costante con i fantastici colleghi con cui condivido la quotidianità e con le colleghe incontrate all'estero, con cui siamo in costante contatto. Quello a cui ormai non so rinunciare è il lavoro di squadra, mi fa stare bene e mi fa sentire una persona più ricca. Continuo inoltre a collaborare a vari progetti di ricerca con i colleghi conosciuti durante varie occasioni all'estero. Mi sento davvero fortunata ad aver avuto tante opportunità.

#### Cosa le ha lasciato in eredità questa espe-

A Londra ho avuto il privilegio di conoscere alcuni tra i migliori specialisti al mondo di medicina fetale. L'interazione con queste grandi personalità, la loro immensa diponibilità hanno radicalmente mutato la mia percezione dell'essere medico. Ho compreso che la ricerca è l'unica strada possibile per cambiare in meglio la pratica clinica, è l'unica risorsa per essere in grado di prendere la decisione giusta al momento giusto. Il mio mentore londinese, il Prof. Basky Thilaganathan, è stato di grande ispirazione per me sia in termini umani che scientifici, e ancora oggi, nei momenti difficili, cerco di trovare la soluzione migliore pensando: "Come farebbe Basky?".

#### Cosa si aspetta dal futuro?

Sento forte dentro me la spinta di fare per altri giovani colleghi, almeno in piccola parte, quanto i miei mentori hanno fatto per me. Sento che è mio dovere in quanto medico, trasmettere la mia passione per la diagnosi prenatale. Immagino di poter riprodurre un luogo di lavoro sereno, di costruire quel clima di sano confronto in cui tutti imparano da tutti, in cui il superamento dei limiti dell'altro è innanzitutto una nostra vittoria. Desidero circondarmi di persone positive e produttive, di migliorare la qualità dell'assistenza che forniamo alle nostre pazienti, e perché no, un giorno di diventare un punto di riferimento per giovani medici che si allontanano dalle loro comfort zone per andare ad imparare all'estero.



# Caro Gyneco,

l'Aogoi giustamente si occupa della difesa dei colleghi inquisiti per fatti inerenti all'attività professionale: ma è sempre giusto ciò? Ci sono casi nei quali i comportamenti dei colleghi sono francamente censurabili e la loro difesa impossibile!

Lettera firmata, Roma

## Gentile collega,

la lettera implica una duplice risposta.

L'Aogoi tramite il suo Ufficio Legale si occupa di tutti i contenziosi che i Soci intendono affidare all'Associazione.

L'Ufficio Legale ha competenze giuridiche, con legali esperti penalisti, civilisti, giuslavoristi e competenze mediche, con specialisti ostetrici-ginecologi che rappresentano il migliore livello possibile nei molteplici percorsi clinico-assistenzia-

Una tale organizzazione fa si che di quel caso specifico di contenzioso si occupi un legale e uno o più consulenti tecnici esperti e quindi "allenati" a trattare quel determinato tipo di caso.

È certamente giusto ed indispensabile che l'Ufficio Legale in quanto organo Aogoi, ora anche delle Federazione Sigo, offra a tutti gli associati il miglior grado di assistenza giuridica e tecnico scientifica possibile

L'assumere la difesa di un associato, e veniamo alla seconda parte della risposta, non costituisce un atto

assolutorio a priori né tantomeno un giudizio eti- dicina basata sull'evidenza scientifica; un terzo cedimento giudiziario, penale o civile che sia, non competenza e soprattutto con onestà culturale. quelle che ormai siamo abituati a considerare co- realtà dei fatti avvenuti.

co: il compito dell'Ufficio Legale attraverso un ser- elemento è dato dalle sempre presenti valutaziovizio di consulenza scientifica e di tutela legale è ni di natura emotiva delle parti in causa. Queesclusivamente quello di consentire un accerta- st'insieme di fattori implica che chi è chiamato a mento corretto di eventuali responsabilità. Un progestire un procedimento giudiziario agisca con è una discussione scientifica tra medici, è piutto- L'Ufficio Legale cerca di fornire elementi per una sto un percorso complesso in cui le regole della migliore comprensione dei comportamenti del gilegge e della civile convivenza si intersecano con necologo nell'interesse dell'accertamento della

me le indicazioni e le raccomandazioni della me- È accaduto spesso che, di fronte a colpe mediche di chiara evidenza, il nostro assistito sia stato preventivamente avvisato che l'esito del procedimento poteva essere negativo; anche in tale evenienza non può venir meno il compito dell'assistenza legale e tecnico scientifica.

Il giudizio poi spetta alla magistratura, ricordando comunque a tutti che in un Paese democratico esiste la presunzione di innocenza fino a prova contraria accer-

> tata in un tribunale mentre, purtroppo, assistiamo spesso ad una vera gogna mediatica che prescinde dalle effettive responsabilità.

Anche questo va combattuto con estrema fermezza e con l'unica arma che può contraddistinguere una Società Scientifica: la competenza

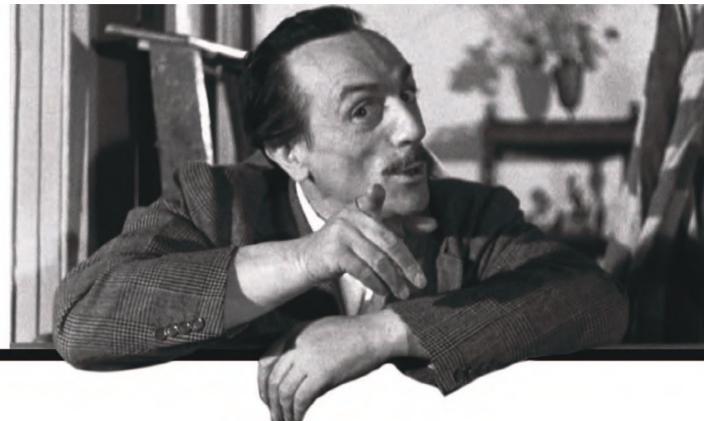






#### **SOTTO LA LENTE**

di Carlo Maria Stigliano



# Ho fatto un sogno.

VIVIAMO COME IN UNA REALTÀ SOSPESA: aspettia- bracciare tutte le persone che incontrerò, muomo l'evolvere degli eventi trattenendo il fiato. Siamo incerti sul prossimo futuro eppure consapenon vediamo con chiarezza l'avvenire. Non ci sentiamo di dire che passata l'emergenza pandemia tutto tornerà come prima; non riusciamo a immaginare la nostra vita insieme agli altri allo stesso modo di quando nell'ormai lontanissimo febbraio 2020 è incominciato lo sconquasso.

Tanto, prima o poi finirà.... Vero! Ma come finirà per ciascuno di noi, come e quando potremo riprendere una qualità di vita "normale"? Sembra incredibile ma ci siamo abituati a bardarci con mascherine, a rifiutare di stringerci la mano in segno di saluto e di amicizia; siamo diventati diffidenti, "distanti" appunto ed evitiamo i migliori momenti di socialità e di calore umano.

mutato il nostro modo di vivere, di pensare i rapporti sociali, di lavorare e di rapportarci con il resto del mondo. È bastato un attimo, un editto, per farci cambiare all'istante stile di vita e modalità di confronto con gli altri!

Ci siamo isolati, abbiamo rinunciato alle nostre libertà, alle nostre consolidate abitudini, alle conquiste della modernità, alla felicità di potersi spostare in poche ore in località lontanissime, per rinchiuderci in ambiti ristretti, tenendo il fiato sospeso per l'evoluzione della situazione, preoccupati per la nostra salute e addirittura per la nostra vita.

E aspettiamo che tutto questo finalmente e definitivamente finisca. *Ha da passà a nuttata!* Al buio di questo orribile anno dovrà inevitabilmente subentrare l'alba di una nuova realtà e chissà se, proprio come dopo la fine della guerra, ci sfreneremo, ci ubriacheremo di felicità per la riacquistata libertà.

Ho fatto un sogno, un brutto sogno, un incubo! Ora voglio svegliarmi, voglio uscire al sole, ab-

vermi senza limiti; voglio pranzare liberamente in un magnifico ristorante, andare al cinema e vevoli che supereremo la difficile contingenza ma dere un film appassionante: voglio vivere insomma! Basta rinchiudersi, frenarsi, salutarsi a distanza, comunicare con internet. Desidero fortissimamente stare vicino alle persone senza maschere e simili orpelli, voglio prendere in braccio i bimbi senza timori, pregare vicino e insieme agli altri, correre insieme la maratona e partecipare festante ad un concerto.

> E fare il mio lavoro come prima, con empatia, parlando alle persone guardandole da vicino negli occhi, senza mascherine né visiere, senza separatori.

Era questa la nostra "normalissima" vita prima del Covid!

Voglio svegliarmi e ritrovarmi davvero in un mondo migliore. Lo avevamo già e non ce ne eravamo È incredibile come da un momento all'altro sia resi conto: c'è voluto uno stupido virus per farci apprezzare il bello della vita anche nella semplicità.

> Era un sogno, un brutto sogno. Ora mi sveglierò e tutto ciò finirà. Ne sono certo.



CARLO MARIA STIGLIANO

È incredibile come da un momento all'altro sia mutato il nostro modo di vivere, di pensare i rapporti sociali, di lavorare e di rapportarci con il resto del mondo. È bastato un attimo, un editto, per farci cambiare all'istante stile di vita e modalità di confronto con gli altri!

> Ora mi sveglierò e tutto ciò finirà. Ne sono certo.