

Sistema nazionale
per le Linee Guida



Lg

Linee Guida per ecografia ostetrica e ginecologica

SIEOG

Società Italiana di
Ecografia Ostetrico
Ginecologica e
Metodologie
Biofisiche



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 9 novembre 2021

Linee Guida per ecografia ostetrica e ginecologica

**SOCIETÀ CHE HANNO PARTECIPATO
ALLA PRODUZIONE DELLA LINEA GUIDA**

SIGO

AOGOI

AGUI

SIMP

SOCIETÀ DI MEDICINA LEGALE

SIDiP

SIRU

SIEOG
Società Italiana di
Ecografia Ostetrico
Ginecologica e
Metodologie
Biofisiche

 **EDITEAM**
GRUPPO EDITORIALE

Copyright © 2021

ISBN 88 - 6135 - XXX - X
978 - 88 - 6135 - XXX - X

 **EDITEAM**
GRUPPO EDITORIALE
Via del Curato 19/11, 44042 Cento (FE)
Tel. e Fax 051.4681936
www.editeam.it - info@editeam.it

Progetto grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati, nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Autore e l'Editore declinano, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori, peraltro sempre possibili. Lo standard qualitativo delle immagini pubblicate potrebbe risultare non completamente omogeneo. Tuttavia per la singolarità dei quadri presentati ne è stata decisa la pubblicazione per completezza di documentazione iconografica. L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc. anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi siano protetti dalle relative leggi e regolamenti. Responsabilità legale per prodotti: l'Editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

Finito di stampare nel mese di Novembre 2021.

**PANEL DEGLI ESPERTI E COMITATO
ESECUTIVO**
2
METODOLOGIA
5
**ALLEGATO 1 - PICO E VOTAZIONE
OUTCOME**
10

1. Ecografia nel primo trimestre	10
2. Ecografia nel secondo trimestre	12
3. Ecografia nel terzo trimestre	13
4. Ecografia nella gravidanza gemellare	16
5. Ecografia nella prevenzione del parto pretermine	20
6. Ecografia con velocimetria Doppler in gravidanza	22
7. Ecografia in Sala Parto	25
8. Ecografia in ginecologia	26
9. Ecografia office	28
10. Ecografia di riferimento	30

EXECUTIVE SUMMARY
31

1. Ecografia nel primo trimestre	31
2. Ecografia nel secondo trimestre	32
3. Ecografia nel terzo trimestre	32
4. Ecografia nella gravidanza gemellare	33
5. Ecografia nella prevenzione del parto pretermine	35
6. Ecografia con velocimetria Doppler in gravidanza	36
7. Ecografia in Sala Parto	38
8. Ecografia in ginecologia	39
9. Ecografia office	40
10. Ecografia di riferimento	41

**RACCOMANDAZIONI,
ANALISI DELLA LETTERATURA E
INTERPRETAZIONE DELLE PROVE**
42

1. Ecografia nel primo trimestre	42
- Introduzione	42
- Raccomandazioni	42
- Bibliografia	49

2. Ecografia nel secondo trimestre	50
- Introduzione	50
- Raccomandazioni	50
- Bibliografia	58

3. Ecografia nel terzo trimestre	59
- Introduzione	59
- Raccomandazioni	59
- Bibliografia	69

4. Ecografia nella gravidanza gemellare	71
- Introduzione	71
- Raccomandazioni	71
- Bibliografia	86

5. Ecografia nella prevenzione del parto pretermine	87
- Introduzione	87
- Raccomandazioni	87
- Bibliografia	93

6. Ecografia con velocimetria Doppler in gravidanza	95
- Introduzione	95
- Raccomandazioni	95
- Bibliografia	103

7. Ecografia in Sala Parto	105
- Introduzione	105
- Raccomandazioni	105
- Bibliografia	109

8. Ecografia in ginecologia	111
- Introduzione	111
- Raccomandazioni	111
- Bibliografia	120

9. Ecografia office	123
- Introduzione	123
- Raccomandazioni	123
- Bibliografia	126

10. Ecografia di riferimento	128
- Introduzione	128
- Raccomandazioni	128
- Bibliografia	143

PANEL DEGLI ESPERTI E COMITATO ESECUTIVO

CHAIR E GRUPPO METODOLOGICO

Tiziana Frusca - Professore Ordinario Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Parma, Presidente SIEOG
Francesco Nonino - Dirigente Medico U.O. di Epidemiologia e Statistica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Chiara Formigoni - Documentalista e Bibliotecaria biomedica, Direttivo GIDIF-RBM, Como

GRUPPO DI SVILUPPO (MEMBRI DEL PANEL DI ESPERTI)

ESPERTI SIEOG

Anna Aprile - Professore Associato di Medicina Legale, Direttore ff UOC Medicina Legale e Tossicologia AOP, D.M.M. Università degli Studi di Padova

Giuseppe Cali - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello", Palermo

Vincenzo D'Addario - Professore Associato Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Bari

Caterina Exacoustos - Professore Associato Dipartimento Accademico di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Tullio Ghi - Professore Ordinario, Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Parma

Pasquale Martinelli - Professore Ordinario Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Napoli Federico II

Giovanni Monni - Dirigente Medico, Direttore Struttura Complessa Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Diagnosi Prenatale P.O. Microcitemico "A. Cao", ARNAS Brotzu, Cagliari

Dario Paladini - Professore Associato, Direttore UOC Gravidanza a Rischio Materno-Fetale, Istituto G. Gaslini, Genova

Mariangela Rustico - Dirigente Medico Diagnosi Prenatale e Terapia Fetale "Umberto Nicolini", Ospedale "V. Buzzi", Milano

Antonia Testa - Professore Associato Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Tullia Todros - Professore Ordinario Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Torino

Herbert Valensise - Professore Ordinario, Direttore U.O. Ginecologia e Ostetricia, Policlinico Casilino, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Patrizia Vergani - Professore Associato Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Paolo Volpe - Dirigente Medico, Direttore UOC Medicina Fetale e Diagnosi Prenatale, Ospedale Di Venere, ASL BA, Bari

ESPERTI DELEGATI DA ALTRE SOCIETÀ SCIENTIFICHE E STAKEHOLDERS

Germano Bettoncelli - Medico di Medicina Generale, Consigliere OMCeO e Responsabile Commissione Cultura, Ordine dei Medici di Brescia

Gabriella Bracalente - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, Ospedale di Treviso, Delegata SIMP

Monica Ceccatelli Collini - Vicepresidente Associazione Vivere Onlus

Mariapaola Costantini - Avvocato, Delegata SIRU

Antonino D'Aloia - Professore Ordinario di Diritto Costituzionale, Università degli Studi di Parma e Direttore Centro Universitario di Bioetica, Parma

Enrico Ferrazzi - Professore Ordinario, Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica, Fondazione IRCCS, Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano, Delegato SIGO

Claudio Giorlandino - Medico Chirurgo Specialista in Ginecologia e Ostetricia, Roma, Presidente SIDI

Mariavittoria Locci - Professore Associato Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Delegata AGUI

Carla Verrotti Di Pianella - Dirigente Medico, Direttore U.O. Salute Donna AUSL, Parma

Elsa Viora - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, Torino, Presidente AOGOI

Riccardo Zoia - Professore Ordinario di Medicina Legale e delle Assicurazioni, Università degli Studi di Milano, Presidente della Società Italiana di Medicina Legale

REVISORI ESTERNI

Katia Bilardo - Professore Ordinario Ginecologia e Ostetricia, Amsterdam, Past President ISUOG (International Society Ultrasound Obstetrics and Gynecology)

Maria Vicario - Ostetrica, Direttore del Dipartimento di Ostetricia Consorzio Universitario Universalis, Napoli, Past President FNCO

GRUPPI DI LAVORO

ECOGRAFIA NEL PRIMO TRIMESTRE

Federico Prefumo - Professore Associato Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Brescia
Ambra Iuculano - Dirigente Medico Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Diagnosi Prenatale P.O. Microciternico "A. Cao", ARNAS Brotzu, Cagliari
Enrico Periti - Dirigente Medico Diagnosi Prenatale, Arezzo
Ilaria Fantasia - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
Georgios Rembouskos - Dirigente Medico UOC Medicina Fetale e Diagnosi Prenatale Ospedale Di Venere, ASL BA, Bari
Francesco Forlani - Dirigente Medico Ospedaliero, UOC Ostetricia e Ginecologia, ARNAS Ospedale Civico Di Cristina Benfratelli, Palermo

ECOGRAFIA NEL SECONDO TRIMESTRE

Andrea Sciarrone - Dirigente Medico, Responsabile SSD di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Diagnosi Prenatale, Città della Salute e della Scienza, Torino
Valentina De Robertis - Dirigente Medico UOC Medicina Fetale e Diagnosi Prenatale, Ospedale Di Venere, ASL BA, Bari
Paola Corbella - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano
Carmela Votino - Dirigente Medico UOC Medicina Fetale e Diagnosi Prenatale, Ospedale Di Venere, ASL BA, Bari
Francesco D'Antonio - Professore Associato Centro di Medicina Prenatale a Gravidanza a Rischio, UOC di Ginecologia ed Ostetricia, Università degli Studi di Chieti
Alessandra Familiari - Dirigente Medico UOC di Patologia Ostetrica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma
Elena Contro - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Policlinico Malpighi, Bologna

ECOGRAFIA NEL TERZO TRIMESTRE

Tamara Stampalija - Professore Associato, Direttore SSD Diagnosi Prenatale, IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste
Nicola Fratelli - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, Spedali Civili di Brescia
Cristina Peddes - Dirigente Medico Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Diagnosi Prenatale, Ospedale Microciternico, Azienda Ospedaliera Brotzu (AOB), Cagliari
Viola Seravalli - Ricercatore Ginecologia e Ostetricia, AOU Careggi Università degli Studi di Firenze
Daniilo Buca - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, Policlinico S.S. Annunziata, Chieti
Daniela Di Martino - Dirigente Medico Ostetricia e Ginecologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano
Tiziana Fanelli - Dirigente Medico UOC Medicina Fetale e Diagnosi Prenatale, Ospedale Di Venere, ASL BA, Bari

ECOGRAFIA NELLA GRAVIDANZA GEMELLARE

Anna Fichera - Ricercatore UOC Ostetricia e Ginecologia, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia
Silvana Arduino - Dirigente Medico Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Sant'Anna, Città della Salute e della Scienza, Torino
Lucia Pasquini - Dirigente Medico SODs Medicina e Diagnosi Fetale, DAI Materno-infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
Carolina Scala - Dirigente Medico UOC Ostetricia e Ginecologia, IRCCS Giannina Gaslini, Genova
Nicola Chianchiano - Dirigente Medico, Responsabile Unità di Medicina Fetale, Ospedale Buccheri La Ferla-Fatebenefratelli, Palermo
Nicola Persico - Professore Associato Servizio di Medicina e Chirurgia Fetale, UOC Ostetricia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Università degli Studi di Milano
Mariano Lanna - Dirigente Medico, Responsabile UOS Diagnosi Prenatale e Chirurgia Fetale "U. Nicolini", Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia P.O. "V. Buzzi", Milano

ECOGRAFIA NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

Nicola Volpe - Dirigente Medico, Responsabile Diagnosi Prenatale UOC Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma
Silvia Visentin - Ricercatrice Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Padova
Giuseppe Maria Maruotti - Professore Associato Ginecologia ed Ostetricia, Università degli Studi di Napoli Federico II
Maddalena Morlando - Ricercatrice Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

ECOGRAFIA CON VELOCIMETRIA DOPPLER IN GRAVIDANZA

Andrea Dall'Asta - Professore Associato Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Parma
Giuseppe Rizzo - Professore Ordinario Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Gabriele Saccone - Ricercatore Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Napoli Federico II
Erich Cosmi - Professore Associato Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Padova
Francesco Labate - Dirigente Medico di Ginecologia e Ostetricia, UOC Ginecologia ed Ostetricia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti "Villa Sofia-Cervello", Palermo

ECOGRAFIA IN SALA PARTO

Giuseppe Rizzo - Professore Ordinario, Direttore Unità Operativa di Medicina Materno-Fetale, Ospedale Cristo Re, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Federica Bellussi - Medico Chirurgo Specialista in Ginecologia e Ostetricia, Bologna

Laura Angeli - Dirigente Medico, Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Medico Chirurgo Specialista in Ginecologia e Ostetricia, Parma

Aly Youssef - Professore Associato Ginecologia e Ostetricia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi di Bologna

Anna Locatelli - Professore Associato, Direttore Ginecologia e Ostetricia, Ospedale di Carate, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Ariane Kiener - Dirigente Medico UOC Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma Ginecologia e Ostetricia, Parma

Ilenia Mappa - Dirigente Medico Unità Operativa di Medicina Materno Fetale, Ospedale Cristo Re, Roma, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

ECOGRAFIA IN GINECOLOGIA

Stefano Guerriero - Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia, Direttore Centro di PMA e diagnostica ostetrico-ginecologica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari

Dorella Franchi - Dirigente Medico, Direttore Unità di Ginecologia Preventiva, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

Valentina Chiappa - Dirigente Medico UOC Ginecologia Chirurgica, Fondazione IRCCS Istituto nazionale dei Tumori, Milano

Paola Pollastri - Dirigente Medico Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Carlo Poma, Mantova

ECOGRAFIA OFFICE

Laura Sarno - Ricercatrice Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Napoli Federico II

Elvira Di Pasquo - Dirigente Medico UOC Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

Annasilvia Pertusio - Dirigente Medico Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Sant'Anna, Città della Salute e della Scienza, Torino

Giancarlo Conoscenti - Dirigente Medico Divisione di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro, Catania

Simona Fumagalli - Ostetrica, Ricercatrice Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

ECO DI RIFERIMENTO

Fabrizio Taddei - Dirigente Medico, Direttore Ginecologia e Ostetricia, Ospedale di Rovereto e Trento ASST Trento
Tamara Stampalija - Professore Associato, Direttore SSD Diagnosi Prenatale, IRCCS Burlo Garofolo, Università degli Studi di Trieste

Federico Prefumo - Professore Associato Ginecologia e Ostetricia, Università degli Studi di Brescia

Ambra Iuculano - Dirigente Medico Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Diagnosi Prenatale P.O. Microcitomico "A. Cao", ARNAS Brotzu, Cagliari

Andrea Sciarrone - Dirigente Medico Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Sant'Anna, Città della Salute e della Scienza, Torino

Carmela Votino - Dirigente Medico UOC Medicina Fetale e Diagnosi Prenatale, Ospedale Di Venere, ASL BA, Bari

Nicola Volpe - Dirigente Medico, Responsabile Diagnosi Prenatale UOC Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma

Paola Corbella - Dirigente Medico Ginecologia e Ostetricia, Ospedale Niguarda, Milano

Enrico Chiappa - Dirigente Medico Specialista in Cardiologia, Massa

Valentina De Robertis - Dirigente Medico UOC Medicina Fetale e Diagnosi Prenatale, Ospedale Di Venere, ASL BA, Bari

COMITATO PROMOTORE - DIRETTIVO SIEOG

Presidente - Tiziana Frusca, Parma

Past President - Ambra Iuculano, Cagliari

Vice Presidenti - Andrea Sciarrone, Torino - Stefano Guerriero, Cagliari

Consiglieri - Cristina Peddes, Cagliari - Francesco Labate, Palermo - Tamara Stampalija, Trieste - Paola Corbella, Milano - Carmela Votino, Bari

Tesoriere - Federico Prefumo, Brescia - **Segretario** - Nicola Volpe, Parma

SUPPORTO SEGRETARIALE

Caterina Musatti - Congress Planning

Le Linee Guida raccolgono raccomandazioni prodotte dopo una sistematica valutazione della letteratura e discussione con panel di esperti, devono essere utilizzate per aiutare i clinici e le pazienti nell'effettuare scelte e trattamenti appropriati nelle specifiche condizioni. La Linea Guida presentata è elaborata sulla base di una metodologia standardizzata.

Le raccomandazioni di questa Linea Guida non intendono indicare una gestione clinica ed un trattamento come mandatorio ma devono essere valutate con riferimento a ciascuna specifica condizione clinica, alle risorse disponibili e alle limitazioni presenti, nonché alle specifiche condizioni della popolazione.

OBIETTIVI

Obiettivo di queste Linee Guida è fornire indicazioni in merito al corretto utilizzo della ecografia in campo ostetrico e ginecologico, in rapporto a diverse condizioni cliniche, ad operatori sanitari, in particolare medici ostetrici ginecologi e ostetriche, a medici di medicina generale, a specialisti in medicina legale, a responsabili di gestione di servizi pubblici e privati nonché alla popolazione in generale e alle donne in particolare.

METODOLOGIA UTILIZZATA PER LA ELABORAZIONE DELLE LINEE GUIDA

Il processo di sviluppo delle raccomandazioni della Linea Guida sulla ecografia durante la gravidanza fisiologica è stato conforme agli standard definiti dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), descritti nel Manuale Metodologico per la Produzione di Linee Guida di Pratica Clinica del CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, 2019).

COMPOSIZIONE DEL GRUPPO DI SVILUPPO

La SIEOG come Società scientifica che si occupa di ecografia in ambito ostetrico e ginecologico e che periodicamente pubblica proprie Linee Guida societarie ha ottenuto l'accreditamento presso l'Istituto Superiore di Sanità al fine di proporre al CNEC le nuove Linee Guida sulla ecografia in campo ostetrico e ginecologico.

Il promotore ha nominato un gruppo di sviluppo multidisciplinare con specialisti in ostetricia e ginecologia, ostetriche, esperti di ecografia, rappresentanti del mondo laico, esperti di materia legale ed altri stakeholders. Tutte le Società scientifiche potenzialmente interessate all'argomento sono state contattate ed hanno aderito alla proposta, nominando un loro referente che è entrato a far parte del gruppo di sviluppo (vedi composizione del gruppo di sviluppo).

Tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nella presente Linea Guida. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere avuto negli ultimi 10 anni interessi potenzialmente in conflitto con lo scopo della Linea Guida e in grado di comprometterne la obiettività di giudizio, era previsto di applicare l'esclusione dal gruppo di sviluppo.

FORMULAZIONE DEI QUESITI CLINICI

Sono state individuate 10 tematiche da affrontare. Per ciascuna tematica è stato nominato un gruppo di lavoro composto da 4-5 membri e da un coordinatore con il mandato di esaminare, selezionare e valutare criticamente i contenuti della letteratura identificata attraverso una ricerca sistematica.

La formulazione di quesiti clinici a cui rispondere in forma di raccomandazione per ciascuna area tematica è stata fatta secondo il modello PICO (Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome). I 61 quesiti PICO sono stati formulati in modo condiviso dal gruppo di sviluppo multidisciplinare nel corso dell'incontro iniziale.

In accordo con il metodo GRADE, gli outcome identificati per ciascun quesito sono stati votati da parte del gruppo di sviluppo adottando una scala numerica che consente di assegnare un punteggio da 1 a 9. È stato fissato un numero massimo di 7 outcome per ciascuna domanda. La media di punteggi ricevuti da ciascun outcome ha consentito di individuarne tre categorie: "outcome critici" (punteggio medio 7-9), "importanti" (punteggio medio 4-6) e "non importanti" (punteggio medio 1-3) (Allegato 1).

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Le prove scientifiche a supporto delle raccomandazioni sono state reperite mediante una ricerca sistematica della letteratura biomedica effettuata dalla documentalista nel giugno 2020 e aggiornata nel giugno 2021, con limite temporale dal 2015.

Ricerca e selezione di Linee Guida

Per il reperimento delle Linee Guida di possibile interesse la ricerca bibliografica è stata condotta su Medline/PubMed, sulle banche dati di Linee Guida e sui siti reputati pertinenti l'ambito di interesse specifico fra quelli indicati nel documento CADTH del 2019.

In Medline/PubMed la ricerca è stata condotta per MeSH - Medical Subject Heading e per parola libera, utilizzando il field "Text Word" per consentire un'estrazione più sensibile dei risultati e adottando la funzione di troncatura disponibile. Nei siti web la search è stata costruita con i termini liberi. I criteri di inclusione adottati sono stati la lingua inglese/italiana e la data di pubblicazione successiva al 2015. Tali criteri sono stati adottati anche nelle fasi successive di sviluppo del percorso di ricerca per le revisioni sistematiche e gli studi primari, adottando filtri di ricerca specifici per ciascuna tipologia di pubblicazione. Eventuali documenti indicati dai componenti dei gruppi di lavoro e del gruppo di sviluppo come meritevoli di essere considerati, sono stati aggiunti alla base di prove scientifiche.

Il dettaglio delle search strategy e le flow chart PRISMA relative ai PICO dei singoli gruppi sono riportate nell'Allegato 2.

Stante la vastità dell'argomento affrontato, non è stato possibile individuare una sola Linea Guida di riferimento con caratteristiche qualitative adeguate, pertanto la Linea Guida è considerabile come sviluppata ex-novo, secondo la definizione del Manuale Metodologico CNEC.

Ricerca e selezione di revisioni sistematiche e studi primari

Per i quesiti a cui non è stata trovata risposta in una raccomandazione di una Linea Guida esistente di buona qualità, si è proceduto ad una ricerca sistematica di revisioni sistematiche in Medline/PubMed, nella Cochrane Library ed in Epistemonikos. Per gli argomenti delle domande PICO relativamente ai quali non è stato possibile reperire alcuna Linea Guida o revisione sistematica, è stata effettuata una ulteriore ricerca nelle stesse fonti volta all'estrazione dei soli studi primari. L'interrogazione è avvenuta per MeSH e per termine libero utilizzando opportune stringhe di ricerca e, nel caso degli studi primari, basandosi sulla metodologia indicata nei manuali della Cochrane Collaboration (de Vet et al., 2008; Higgins et al., 2021) relative alle RS per il trattamento e la valutazione dell'accuratezza dei test diagnostici.

Una prima selezione è stata basata sulla lettura di titolo e abstract, e una seconda selezione ha riguardato l'analisi degli articoli in full-text. Eventuali discordanze di valutazione tra i due autori sono state risolte tramite la discussione.

Per ciascun outcome dei PICO le prove scientifiche sono state sintetizzate in Evidence Profiles GRADE esplicitando il livello di certezza delle stime considerate (Allegato 4).

DALLE EVIDENZE ALLE RACCOMANDAZIONI

I 10 gruppi di lavoro hanno preparato una bozza di raccomandazioni per ciascun PICO da sottoporre al gruppo di sviluppo. Il gruppo di sviluppo ha partecipato ad una riunione metodologica iniziale, ha individuato gli argomenti sui quali esprimere raccomandazioni, ha concordato i PICO proposti dai gruppi di lavoro e ha votato gli outcome come precedentemente illustrato.

La formulazione delle raccomandazioni ha seguito un processo pre-definito che si è sviluppato nel corso di 5 riunioni coordinate dal chair e tenutesi per via telematica nei mesi di marzo, aprile e maggio 2021:

- 1) Prima di ogni riunione ciascun membro del gruppo di sviluppo ha ricevuto, oltre alla bozza di raccomandazione per ciascun PICO, una discussione delle prove scientifiche utilizzate relativamente ad efficacia e sicurezza degli interventi considerati, la bibliografia di riferimento.

- 2) Dopo avere esaminato il materiale a ciascun membro del gruppo di sviluppo è stato chiesto di esprimere il proprio giudizio utilizzando una scheda adattata dal Evidence to Decision Framework GRADE (Andrews, 2013) in cui venivano riportati i seguenti domini da valutare prima di formulare la raccomandazione: valori della donna, costi/risorse necessarie, equità di cure, accettabilità, fattibilità. Per ciascun dominio era possibile esprimere completo "accordo", "completo disaccordo" e "parziale accordo". In caso di accordo parziale o disaccordo, il rispondente era invitato ad aggiungere una nota giustificativa. La struttura della scheda è l'Allegato 5. Le votazioni delle schede sono state fatte on-line su piattaforma Google Form e sono riportate nell'Allegato 6.
- 3) Nel corso delle 5 riunioni sono stati discussi, relativamente ai temi individuati, i punti sui quali il giudizio "completamente d'accordo" non era stato espresso da almeno 85% dei membri del gruppo di sviluppo.
- 4) Al termine delle riunioni, per ciascun quesito, il gruppo di sviluppo ha condiviso la formulazione delle raccomandazioni proposte dai gruppi di lavoro. Le riunioni sono state registrate.

Significato di "forza" e "direzione" delle raccomandazioni

Lo sviluppo delle raccomandazioni della presente Linea Guida è avvenuto considerando il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili di diverse alternative di intervento assieme ad altre componenti di contesto, quali equità di cure, valori e delle preferenze della donna, uso di risorse e costi, accettabilità e fattibilità dell'intervento. In caso di relativa incertezza nella valutazione di tale bilancio, il gruppo di sviluppo esprime una raccomandazione "condizionata" a favore o contro il trattamento. Nel caso in cui invece il bilancio sia nettamente a favore o contro l'intervento la raccomandazione è "forte".

Le raccomandazioni sono intese come supporto informativo di un processo decisionale che deve avvenire tra la singola donna e il singolo medico e non come una norma o un protocollo di comportamento. In questo senso le raccomandazioni non possono essere interpretate come "standard terapeutici" nemmeno quando sono "forti" poiché anche in questo caso vanno considerate le circostanze e le preferenze uniche della singola donna.

Di seguito viene riportata una sintesi del significato dei termini utilizzati per definire la forza e il verso delle raccomandazioni secondo il metodo GRADE (Andrews et al., 2013).

REVISIONE ESTERNA

La bozza conclusiva della Linea Guida contenente le raccomandazioni votate dal gruppo di sviluppo è stata inviata a revisori esterni allo scopo di raccogliere commenti e proposte di modifica o di integrazione. I commenti ricevuti dai revisori sono stati considerati dal gruppo di sviluppo e integrati nella Linea Guida (Allegato 7).

PROCEDURA DI AGGIORNAMENTO

Un aggiornamento della Linea Guida è previsto nel 2024: Di esso si farà carico il Direttivo della SIEOG ricontattando le Società scientifiche che hanno partecipato alla elaborazione di queste Linee Guida e risottoponendo al panel la richiesta di eventuali modifiche sulla base di evidenze emerse in questi anni tenendo in considerazione eventuali modifiche di normative sanitarie.

DIFFUSIONE

Dopo la valutazione da parte del CNEC, la Linea Guida sarà oggetto di pubblicazione sul sito della SIEOG e sul sito web delle Società scientifiche che hanno collaborato alla stesura. La Linea Guida verrà inoltre trascritta in formato pubblicabile e sottoposta ad una rivista peer-reviewed internazionale.

Tabella 1

Terminologia utilizzata nelle raccomandazioni della Linea Guida,
implicazioni per diversi utilizzatori (donne, clinici, decisori sanitari)

	Raccomandazione forte	Raccomandazione condizionata
Raccomandazione positiva	Donne Teoricamente, se ben informate, quasi tutte le donne sarebbero favorevoli a fare l'esame; solo una piccola percentuale non lo vorrebbe fare Clinici Nella pratica clinica la maggioranza delle donne eseguirebbe l'esame Decisori L'esecuzione dell'esame potrebbe essere usata come indicatore di performance	Donne La maggioranza delle donne ben informate sarebbero interessate a fare l'esame, ma una sostanziale proporzione non vorrebbe sottoporvisi Clinici Nella pratica clinica molte ma non tutte le donne eseguirebbero l'esame Decisori L'esecuzione dell'esame non è candidata ad essere utilizzata come criterio di qualità per indicatori di performance
Raccomandazione negativa	Donne Teoricamente, se ben informata, nessuna donna vorrebbe farlo; solo una piccola percentuale lo accetterebbe Clinici Nella pratica clinica la maggioranza delle donne non eseguirebbe l'esame Decisori L'esecuzione dell'esame potrebbe essere utilizzata come indicatore di performance in negativo	Donne La maggioranza delle donne ben informate non sarebbero interessate a eseguire l'esame, ma una discreta proporzione lo vorrebbe fare Clinici Nella pratica clinica molte ma non tutte le donne eseguirebbero l'esame Decisori L'esecuzione dell'esame non è candidata ad essere utilizzata come criterio di qualità per indicatori di performance

REPORTING

La Linea Guida è stata redatta secondo le indicazioni dello AGREE Reporting Checklist (<https://www.agreetrust.org/resource-centre/agree-reporting-checklist/>) e valutata mediante lo strumento AGREE II. La checklist compilata e il risultato della valutazione con AGREE II da parte di due valutatori indipendenti è riportata in appendice (Allegato 3).

DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE: le raccomandazioni cliniche per farmaci, servizi sanitarie, modelli assistenziali o organizzativi, e dispositivi medici contenuti nella LG tengono in debito conto le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, inclusi i Livelli Essenziali di Assistenza e, laddove pertinenti, le norme e disposizioni di pubbliche istituzioni ed enti con finalità sanitarie (INAIL).

INDIPENDENZA EDITORIALE

Per la stesura della presente Linea Guida non è stato ricevuto alcun finanziamento esterno. Tutti gli autori della Linea Guida hanno compilato il modulo per la dichiarazione di interessi adattato dal Manuale Metodologico per la Produzione di Linee Guida di pratica clinica dell'SNLG.

Tutti gli autori hanno dichiarato di non avere conflitti di interesse finanziari, professionali o di altro tipo, connessi agli argomenti trattati nella presente Linea Guida. Nel caso in cui un autore avesse dichiarato di avere avuto negli ultimi 10 anni interessi potenzialmente in conflitto con lo scopo della Linea Guida e in grado di comprometterne la obiettività di giudizio, era previsto di applicare l'esclusione dal gruppo di sviluppo.

ALLEGATI

- Allegato 1: PICO e Votazione esiti
- Allegato 2: Strategie per banca dati + PRISMA
- Allegato 3: Agree 2 Linee Guida
- Allegato 4: Evidence Profile Grade
- Allegato 5: Struttura della Scheda per Votazione
- Allegato 6: Votazione del Panel
- Allegato 7: Commento dei revisori esterni

Tutti gli Allegati sono consultabili dal sito www.sieog.it.

BIBLIOGRAFIA

- Andrews, J., Guyatt, G., Oxman, A.D., et al. (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 66: 719-25.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH (2019) Grey Matters: a practical tool for searching health-related grey literature. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da <https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/grey-matters>
- Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità, (2019). Manuale Metodologico per la Produzione di Linee Guida di Pratica Clinica [online]. Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza dell'Istituto Superiore di Sanità. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2019/04/MM_v1.3.2_apr_2019.pdf
- de Vet, H.C.W., Eisinga, A., Riphagen, I.I., et al. (2008). Chapter 7: Searching for Studies. In: The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy - Draft Version 0.4* [online]. The Cochrane Collaboration. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://methods.cochrane.org/sites/methods.cochrane.org.sdt/files/public/uploads/Chapter07-Searching-%28September-2008%29.pdf>
- Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., et al. (2021). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - version 6.2* [online]. The Cochrane Collaboration. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: www.training.cochrane.org/handbook

ALLEGATO 1 - PICO E VOTAZIONE OUTCOME

1. ECOGRAFIA NEL PRIMO TRIMESTRE

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 È utile eseguire un'ecografia nel primo trimestre in tutte le gravidanze?	Donne nel primo trimestre di gravidanza	Ecografia in tutte le gravidanze	Ecografia solo su indicazione clinica	1. Mortalità perinatale	6
				2. Corretta datazione della gravidanza	8
				3. Ricorso all'induzione del travaglio di parto	6
D2 Se la donna gravida desidera eseguire un test di screening per le aneuploidie, è utile offrire un'ecografia del primo trimestre secondo un protocollo predefinito?	Donne gravide che desiderano eseguire un test di screening per le aneuploidie	Ecografia del primo trimestre secondo protocollo predefinito	Ecografia del primo trimestre senza protocollo predefinito	1. Numero di esami invasivi con esito aneuploidia rispetto al totale di esami invasivi fatti	8
				2. Numero di esami invasivi eseguito nella popolazione gravida	8
				3. Ansia materna	7
				4. Tasso di abortività	7
D3 Se la donna gravida desidera eseguire un test di screening per le aneuploidie che include la misurazione della traslucenza nucale, è utile un programma di controllo della qualità della procedura?	Donne gravide che desiderano eseguire un test di screening per le aneuploidie che include la misurazione della traslucenza nucale	Controllo qualità attraverso formazione e audit	No controllo qualità	1. Numero di esami invasivi con esito aneuploidia rispetto al totale di esami invasivi fatti	8
				2. Numero di esami invasivi eseguito nella popolazione gravida	8
				3. Ansia materna	6
				4. Tasso di abortività	7
D4 Nelle gravidanze con test di screening primo trimestre indicativo di rischio elevato per aneuploidie, è utile una valutazione dell'anatomia fetale secondo un protocollo predefinito?	Gravidanze con test di screening primo trimestre indicativo di rischio elevato per aneuploidie	Valutazione anatomia fetale nel primo trimestre secondo protocollo predefinito	Valutazione anatomia fetale nel primo trimestre senza protocollo predefinito	1. Frequenza di malformazioni fetali	8
				2. Applicazione maternità consapevole	8
				3. Ansia materna in caso di falsi positivi	7
				4. Morbosità materna	5

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D5 Nel primo trimestre di gravidanza, qual è l'accuratezza dell'ecografia nella diagnosi di gravidanza ectopica?	• Dolore o perdita ematica vaginale in gravida <13 settimane • Donna asintomatica con ecografia non diagnostica o gravidanza a localizzazione incerta • Donna precesarizzata	Segni ecografici relativi a: • utero • tube ed ovaie • cavità peritoneale	• Diagnosi chirurgica/istologica di gravidanza ectopica • Conferma di gravidanza ectopica al follow-up ecografico • hCG in aumento senza villi coriali alla revisione di cavità uterina • Gravidanza ectopica sospetta/confermata risolta dopo terapia medica	Accuratezza diagnosi di gravidanza ectopica	8
D6 Nel primo trimestre di gravidanza, qual è l'accuratezza dell'ecografia nella diagnosi di aborto spontaneo?	• Dolore o perdita ematica vaginale in gravida <13 settimane • Donna asintomatica con ecografia non diagnostica o gravidanza a localizzazione incerta	Segni ecografici relativi a: • Dimensioni e morfologia camera gestazionale • Dimensioni dell'embrione • Frequenza cardiaca embrionale	• Diagnosi clinica/istologica di aborto • Conferma di aborto al follow-up ecografico	Accuratezza diagnosi di aborto spontaneo	8

2. ECOGRAFIA NEL SECONDO TRIMESTRE

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 È utile effettuare una ecografia con biometria fetale a 19-21 settimane nella popolazione generale delle gravide ai fini di ottenere un miglioramento dell'outcome materno e fetale?	Popolazione generale delle gravide	Biometria fetale 19-21 sett	Ecografia effettuata ad altre età gestazionali	1. Corretta datazione della gravidanza	8
				2. Ritardo di crescita intrauterina precoce	8
D2 È utile effettuare nella popolazione generale delle gravide lo studio dell'anatomia fetale a 19-21 settimane di età gestazionale secondo un protocollo prestabilito?	Popolazione generale delle gravide	Valutazione ecografica dell'anatomia fetale	Non effettuazione dell'esame ecografico/effettuazione esame ecografico in altre età gestazionali	1. Individuazione malformazioni fetali	9
				2. Mortalità perinatale	8
				3. Morbidità perinatale	8
				4. Tutela del diritto ad una maternità consapevole	8
D3 È utile ai fini di un miglioramento degli esiti materni e fetali nella popolazione generale delle gravide evidenziare i cosiddetti "soft markers" durante l'esame ecografico di screening a 19-21 settimane di età gestazionale?	Popolazione generale delle gravide	Ricerca/evidenziazione dei cosiddetti "soft markers"	No ricerca/No evidenziazione	1. Identificazioni malformazioni fetali/sindromi genetiche	6
				2. Mortalità perinatale	5
				3. Morbidità perinatale	5
				4. Tutela di diritto ad una maternità consapevole	5
				5. Induzione di ansietà materna	8

3. ECOGRAFIA NEL TERZO TRIMESTRE

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 Nella popolazione a basso rischio generale e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 30-32 settimane <i>versus</i> nessuna ecografia è utile per migliorare l'esito della gravidanza?	Popolazione a basso rischio	Ecografia 30-32 settimane	Nessuna ecografia	1. Identificare small for gestational age/fetal growth restriction	7
				2. Identificare large for gestational age	5
				3. Identificare anomalie fetali strutturali	6
				4. Ridurre la mortalità perinatale	6
				5. Ridurre la morbidità perinatale	6
D2 Nella popolazione a basso rischio e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 34-36 settimane <i>versus</i> nessuna ecografia è utile per migliorare l'esito della gravidanza?	Popolazione a basso rischio	Ecografia 34-36 settimane	Nessuna ecografia	1. Identificare small for gestational age/fetal growth restriction	8
				2. Identificare large for gestational age	7
				3. Identificare anomalie fetali strutturali	6
				4. Ridurre la mortalità perinatale	7
				5. Ridurre la morbidità perinatale	7
D3 Nella popolazione a basso rischio e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 30-32 settimane <i>versus</i> l'ecografia a 34-36 settimane è utile per migliorare l'esito della gravidanza?	Popolazione a basso rischio	Ecografia 30-32 settimane	Ecografia 34-36 settimane	1. Identificare small for gestational age/fetal growth restriction	5
				2. Identificare large for gestational age	5
				3. Identificare anomalie fetali strutturali	6
				4. Ridurre la mortalità perinatale	5
				5. Ridurre la morbidità perinatale	5

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D4 Nella popolazione ad alto rischio e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 30-32 settimane <i>versus</i> nessuna ecografia è utile per migliorare l'esito della gravidanza?	Popolazione ad alto rischio	Ecografia a 30-32 settimane	Nessuna ecografia	1. Identificare small for gestational age/fetal growth restriction	8
				2. Identificare large for gestational age	8
				3. Identificare anomalie fetali strutturali	8
				4. Ridurre la mortalità perinatale	8
				5. Ridurre la morbidità perinatale	8
D5 Nella popolazione ad alto rischio e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 34-36 settimane <i>versus</i> nessuna ecografia è utile per migliorare l'esito della gravidanza?	Popolazione ad alto rischio	Ecografia a 34-36 settimane	Nessuna ecografia	1. Identificare small for gestational age/fetal growth restriction	8
				2. Identificare large for gestational age	8
				3. Identificare anomalie fetali strutturali	7
				4. Ridurre la mortalità perinatale	8
				5. Ridurre la morbidità perinatale	8
D6 Nelle donne con sospetta localizzazione anomala della placenta, l'ecografia transvaginale è superiore all'ecografia transaddominale a migliorare gli esiti clinici?	Donne con sospetta localizzazione anomala della placenta	Ecografia transvaginale	Ecografia transaddominale	1. Diagnosi di placenta praevia	9
				2. Morbidità e mortalità materna	8
				3. Morbidità e mortalità feto-neonatale	8
D7 Nelle donne con diagnosi ecografica di placenta praevia effettuata <36 settimane, l'ecografia transvaginale a 36 settimane <i>versus</i> no ecografia è utile a migliorare gli esiti clinici?	Donne con diagnosi ecografica di placenta praevia effettuata <36 settimane	Ecografia transvaginale a 36 settimane	No ecografia	1. Frequenza di taglio cesareo	8

Segue

Continua

Domande	P	I	C	O	Importanza
D8 Nelle donne con diagnosi di placenta praevia, lo studio ecografico mirato della placenta per valutazione del sospetto accretismo placentare (PAS) <i>versus</i> ecografia di routine è utile a migliorare gli esiti clinici?	Donne con diagnosi di placenta praevia	Ecografia mirata per valutazione del sospetto accretismo placentare	Ecografia di routine	1. Morbilità e mortalità materna	9
				2. Emorragia del post parto	9
				3. Giorni di permanenza in ospedale	8
D9 Nelle gravidanze che presentano un rischio di vasa praevia (pregressa diagnosi di placenta praevia o cordone ombelicale con inserzione velamentosa, ecc.), la ricerca ecografica mirata dei vasa praevia <i>versus</i> ecografia di routine è utile a migliorare gli esiti clinici?	Donne a rischio di vasa praevia	Ricerca ecografica mirata dei vasa praevia	Ecografia di routine	1. Mortalità e morbidità in utero	8
				2. Mortalità e morbidità neonatale	9
				3. Tasso di tagli cesarei elettivi	8
				4. Tasso di parti operativi (tagli cesarei, ventosa, forcipe)	6

4. ECOGRAFIA NELLA GRAVIDANZA GEMELLARE

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 Quali sono le misure ecografiche ottimali per la datazione nelle gravidanze gemellari? Domanda specifica: le misure (Crown-rump lenght, diametro biparietale, circonferenza cranica) e le curve biometriche usate per la datazione delle gravidanze singole sono efficaci anche nelle gravidanze gemellari o vi sono errori sistematici utilizzando queste curve?	Donne con gravidanza gemellare	Ecografia nelle gravidanze gemellari per datazione con CRL e/o DBP e/o HC; usando curve biometriche differenti; nel primo o secondo trimestre	Ecografia nelle gravidanze singole per datazione con CRL e/o DBP e/o HC; usando curve biometriche differenti; nel primo o secondo trimestre	1. Accuratezza della datazione	8
				2. Morbilità perinatale	7
				3. Identificazione corretta di restrizione di crescita	8
				4. Pianificazione del parto o di interventi all'epoca gestazionale appropriata	8
D1 bis Quali sono le misure ecografiche ottimali per la datazione nelle gravidanze gemellari? Domanda specifica: La datazione della gravidanza sulla base del feto più grande è più utile rispetto a quella sulla base del feto più piccolo?	Donne con gravidanza gemellare	Ecografia nelle gravidanze gemellari per datazione sulla base del feto più grande	Ecografia nelle gravidanze gemellari per datazione sulla base del feto più piccolo	1. Accuratezza della datazione	8
				2. Morbilità neonatale	7
				3. Identificazione corretta di restrizione di crescita	8
				4. Pianificazione del parto o di interventi all'epoca gestazionale appropriata	8
D2 Nelle gravidanze gemellari l'ecografia per determinare la corionicità e la amnionicità è utile per la salute del feto e della madre?	Donne con gravidanza gemellare	Ecografia nelle gravidanze gemellari per definire la corionicità (spessore membrana, numero degli strati, numero delle placente e T/lambda sign, sesso dei feti, unione di più parametri) e amnioticità	No ecografia nelle gravidanze gemellari per definire la corionicità	1. Mortalità fetale-perinatale	9
				2. Morbilità neonatale	9
				3. Evitare di sottoporre la madre a procedure diagnostiche inutili	7

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D3 Qual è la strategia di screening ottimale per identificare la sindrome da trasfusione fetto-fetale nelle gravidanze gemellari monoco-riali?	Donne con gravi- danza gemellare monocoriale	- Ecografia nel primo trimestre 11-13+6 settimane per valutare discrepanza di NT, anomalie Doppler dotto venoso (isolati o in combinazione) - Ecografia dopo le 16 settimane per valutare discordanza di crescita, discordanza di liquido amniotico, alterazioni Doppler (isolati o in combinazione)	Criteri dia- gnostici standard per dia- gnosi di TTTS sec. Quintero (oligo/po- liamnios; vescica presente, assente nel do- natore; alterazioni Doppler fetali; idropo, morte di uno o en- trambi)	1. Mortalità feta- le-perinatale	9
				2. Morbilità neo- natale	8
				3. Invio tempesti- vo ad un Centro di riferimento per terapia di ano- malie strutturali passibili di tera- pia in utero-	9
				4. Riduzione an- sia materna	7
D4 Qual è il program- ma di screening ottimale per identi- ficare la restrizione di crescita nelle gravidanze gemel- lari bicoriali?	Donne con gravi- danza gemellare bicoriale	- Ecografia nel primo trimestre 11-13+6 settimane per valutare discrepanza CRL, di NT - Ecografia da 20 settimane in avanti per valutare: - discordan-za di crescita - circon-ferenza addominale o peso sti-mato fetale <10°centile di ciascun feto - velocime- tria Doppler fetale (arte- ria ombeli- cale, arteria cerebrale media, dotto venoso)	Misurazio- ne circon- ferenza addomi- nale o peso feta- le stimato nel III trimestre	1. Mortalità peri- natale	9
				2. Morbilità neo- natale	8
				3. Invio tempesti- vo ad un Centro di riferimento per management	8
				4. Riduzione an- sia materna	7
				5. Riduzione parti pretermine elettivi	7

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D4 bis Qual è il programma di screening ottimale per identificare la restrizione di crescita nelle gravidanze gemellari monocoriali?	Donne con gravidanza gemellare monocoriale	- Ecografia nel primo trimestre 11-13+6 settimane per valutare discrepanza CRL, di NT - Ecografia da 16 settimane in avanti per valutare: - discordanza di crescita - circonferenza addominale e/o peso fetale stimato <10°centile - discordanza di liquido - velocimetria Doppler fetale (arteria ombelicale, arteria cerebrale media, dotto venoso)	Misurazione circonferenza addominale o peso fetale stimato nel III trimestre	1. Mortalità perinatale	9
				2. Morbilità neonatale	8
				3. Invio tempestivo ad un Centro di riferimento per management	9
				4. Riduzione ansia materna	7
				5. Riduzione parti pretermine elettivi	7
D5 Qual è il programma di screening ottimale per identificare la twin anemia polycythemia sequence (TAPS) nelle gravidanze gemellari?	Donne con gravidanza gemellare monocoriale	Ecografia da 16 settimane in avanti con Doppler con biometria e con velocità di picco in arteria cerebrale media	Ecografia da 16 settimane in avanti con biometria	1. Mortalità fetale-perinatale	8
				2. Mortalità e morbilità neonatale (per anemia/policitemia)	8
				3. Invio tempestivo ad un Centro di riferimento per management	8

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D6 Quando e come dovrebbe essere effettuato lo screening per identificare le anomalie strutturali nelle gravidanze gemellari?	- Donne con gravidanza gemellare monocoriale - Donne con gravidanza gemellare bicoriale	Ecografia nel primo, secondo trimestre, terzo trimestre ed ecocardiografia fetale	Solo ecografia nel secondo trimestre	1. Diritto ad una maternità consapevole nel caso di anomalie strutturali con sopravvivenza e gravi disabilità	8
				2. Corretto management dei casi di anomalie strutturali per terapia in utero	6
				3. Corretto management dei casi di anomalie strutturali per terapia postnatale	8
				4. Mortalità fetale-perinatale	8
				5. Morbilità neonatale	8
				6. Riduzione ansia materna	7
D7 Qual è il ruolo dell'ecografia nelle gravidanze gemellari con morte in utero di un gemello?	Donne con gravidanza gemellare	Neurosonografia con/ senza RMN	Ecografia routinaria	1. Mortalità perinatale cogemello	8
				2. Morbilità perinatale cogemello	8
				3. Parto pretermine iatrogeno del cogemello	7
				4. Riduzione ansia materna	7
				5. Gestione di una maternità consapevole	7
D8 È utile inviare a Centri di riferimento le gravidanze gemellari complicate?	- Donne con gravidanza gemellare monocoriale complicata da sindrome da trasfusione feto-fetale, discordanza di crescita $\geq 20-25\%$ e/o peso stimato di uno entrambi i feti $< 10^{\circ}$ centile, morte in utero di un gemello, anomalie strutturali - Donne con gravidanza gemellare bicoriale complicata da discordanza di crescita $\geq 25\%$ e/o peso stimato fetale di almeno un gemello $< 10^{\circ}$ percentile, da anomalie strutturali - Donne con gravidanza gemellare monocoriale monoamniotica	Ecografia e gestione presso Centro di riferimento per gravidanze gemellare	Ecografia e gestione presso Centri di I livello	1. Mortalità fetale-perinatale	9
				2. Morbilità perinatale	9
				3. Tempestività nella terapia in utero	9
				4. Riduzione ansia materna	7
				5. Gestione di una maternità consapevole	7

5. ECOGRAFIA NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 Nella paziente con gravidanza singola senza fattori di rischio per parto prematuro è utile eseguire la cervicometria a 19-21 settimane?	Donne con gravidanza singola a basso rischio	Cervicometria a 19-21 settimane	No cervicometria	1. Parto prematuro <37s	6
				2. Parto prematuro <34s	7
				3. Mortalità perinatale	6
				4. Morbilità perinatale	6
				5. Emorragia intra-ventricolare	5
				6. Basso peso alla nascita (<2.500 g)	6
				7. Sindrome da distress respiratorio	6
				8. Durata ricovero in TIN	6
D2 Nella paziente con gravidanza singola e pregresso parto prematuro è utile eseguire la cervicometria a 19-21 settimane?	Donne con gravidanza singola e pregresso parto prematuro	Cervicometria a 19-21 settimane	No cervicometria	1. Parto prematuro <37s	8
				2. Parto prematuro <34s	8
				3. Mortalità perinatale	8
				4. Morbilità perinatale	8
				5. Emorragia intra-ventricolare	7
				6. Basso peso alla nascita (<2.500 g)	7
				7. Sindrome da distress respiratorio	8
				8. Durata ricovero in TIN	7
D3 Nella gravidanza gemellare è utile eseguire la cervicometria a 19-21 settimane?	Pazienti con gravidanza gemellare	Cervicometria a 19-21 settimane	No cervicometria	1. Parto prematuro <37s	6
				2. Parto prematuro <34s	7
				3. Mortalità perinatale	6
				4. Morbilità perinatale	6
				5. Emorragia intra-ventricolare	6
				6. Basso peso alla nascita (<2.500 g)	6
				7. Sindrome da distress respiratorio	6
				8. Durata ricovero in TIN	6

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D4 Nella paziente con gravidanza singola e pregresso parto prematuro è utile eseguire la cervicometria a 16-18 settimane?	Pazienti con gravidanza singola e pregresso parto prematuro	Cervicometria a 16-18 settimane	No cervicometria	1. Parto prematuro <37s	6
				2. Parto prematuro <34s	7
				3. Mortalità perinatale	6
				4. Morbilità perinatale	6
				5. Emorragia intra-ventricolare	6
				6. Basso peso alla nascita (<2.500 g)	6
				7. Sindrome da distress respiratorio	6
				8. Durata ricovero in TIN	6
D5 La valutazione ecografica della cervicometria è utile nelle pazienti con contrazioni pretermine?	Pazienti con attività contrattile prima di 37+0 settimane	Cervicometria transvaginale	Solo esame digitale	1. Parto prematuro <37s	6
				2. Parto prematuro <34s	7
				3. Mortalità perinatale	7
				4. Morbilità perinatale	7
				5. Emorragia intra-ventricolare	6
				6. Basso peso alla nascita (<2.500 g)	6
				7. Sindrome da distress respiratorio	7
				8. Parto entro 7 giorni	7
				9. Durata ricovero della paziente	7
				10. Trattamento con steroidi e MgSO ₄ , tocolisi	7

6. ECOGRAFIA CON VELOCIMETRIA DOPPLER IN GRAVIDANZA

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 Nella popolazione generale sottoposta ad ecografia di screening la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale migliora gli esiti?	Popolazione generale sottoposta ad ecografia di screening	Velocimetria Doppler ombelicale	Non esecuzione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale	1. Identificazione ritardo di crescita intrauterino	5
				2. Mortalità perinatale	5
				3. Morbilità perinatale	5
D2 Nella popolazione a rischio di ritardo di crescita intrauterino e/o con precedente diagnosi di ritardo di crescita intrauterino* o con precedente diagnosi di ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale migliora gli esiti?	Popolazione a rischio di ritardo di crescita intrauterino* o con precedente diagnosi di ritardo di crescita intrauterino (*gravidanze complicate da patologia ipertensiva della gravidanza, precedente riscontro di neonato piccolo per epoca gestazionale o sospetto rallentamento della crescita fetale)	Velocimetria Doppler ombelicale	Non esecuzione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale	1. Identificazione ritardo di crescita intrauterino	8
				2. Mortalità perinatale	8
				3. Morbilità neonatale	8
				4. Espletamento anticipato del parto	8
D3 Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I e nel II trimestre migliora gli esiti?	Popolazione generale	Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I e nel II trimestre	Non esecuzione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I e II trimestre	1. Patologia ipertensiva della gravidanza	6
				2. Ritardo di crescita intrauterino	7
				3. Morbilità fetale associato a ritardo di crescita	7
				4. Morbilità materna associata a patologia ipertensiva della gravidanza	6

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D4 Nelle gravidanze ad alto rischio di patologia ipertensiva della gravidanza e ritardo di crescita intrauterino* la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre migliora gli esiti? (*anamnesi di pregressa patologia ipertensiva della gravidanza, malattie autoimmuni quali LES e ALPS, precedente riscontro di neonato piccolo per epoca gestazionale o sospetto rallentamento della crescita fetale)	Gravidanze ad alto rischio di patologia ipertensiva della gravidanza e ritardo di crescita intrauterino* (*anamnesi di pregressa patologia ipertensiva della gravidanza, malattie autoimmuni quali LES e ALPS, precedente riscontro di neonato piccolo per epoca gestazionale o sospetto rallentamento della crescita fetale)	Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I e nel II trimestre	Non esecuzione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I e II trimestre	1. Patologia ipertensiva della gravidanza	7
				2. Ritardo di crescita intrauterino	8
				3. Morbilità fetale associata a ritardo di crescita intrauterino	8
				4. Morbilità materna associata a patologia ipertensiva della gravidanza	8
D5 Nelle gravidanze ad alto rischio di patologia ipertensiva della gravidanza e ritardo di crescita intrauterino* la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre migliora gli esiti? (*anamnesi di pregressa patologia ipertensiva della gravidanza, malattie autoimmuni quali LES e ALPS, precedente riscontro di neonato piccolo per epoca gestazionale o sospetto rallentamento della crescita fetale)	Gravidanze ad alto rischio di patologia ipertensiva della gravidanza e ritardo di crescita intrauterino* (*anamnesi di pregressa patologia ipertensiva della gravidanza, malattie autoimmuni quali LES e ALPS, precedente riscontro di neonato piccolo per epoca gestazionale o sospetto rallentamento della crescita fetale)	Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel III trimestre	Non esecuzione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel III trimestre	1. Patologia ipertensiva della gravidanza	6
				2. Ritardo di crescita intrauterino	7
				3. Morbilità fetale associata a ritardo di crescita intrauterino	7
				4. Morbilità materna associata a patologia ipertensiva della gravidanza	6

Domande	P	I	C	O	Importanza
D6 Nelle gravidanze complicate da patologia ipertensiva della gravidanza o da ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel III trimestre migliora gli esiti?	Nelle gravidanze complicate da patologia ipertensiva della gravidanza o da ritardo di crescita intrauterino	Velocimetria Doppler delle arterie uterine	Non esecuzione della velocimetria Doppler delle arterie uterine	1. Mortalità materna	7
				2. Morbilità materna	7
				3. Mortalità perinatale	7
				4. Morbilità perinatale	7
				5. Anticipazione dell'espletamento del parto	6
D7 Nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media migliora gli esiti?	Gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino	Velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media	Non esecuzione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media	1. Morte endouterina fetale	7
				2. Espletamento anticipato del parto	7
				3. Mortalità neonatale	7
				4. Esiti postnatali	7
D8 Nelle gravidanze a rischio di anemia fetale la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media migliora gli esiti?	Gravidanze a rischio di anemia fetale	Velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media	Non esecuzione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media	1. Identificazione dell'anemia fetale	9
				2. Necessità di trasfusione endouterina	9
				3. Anticipazione del parto	8
				4. Mortalità perinatale	8
				5. Esiti postnatali	8
D9 Nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino <32 settimane (severo/precoce) la valutazione della velocimetria Doppler del dotto venoso migliora gli esiti?	Gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino <32 settimane	Velocimetria Doppler del dotto venoso	Non esecuzione della velocimetria Doppler del dotto venoso	1. Morte endouterina fetale	8
				2. Anticipazione del parto	8
				3. Frequenza di tagli cesarei	6
				4. Mortalità perinatale	9
				5. Esiti postnatali	8

7. ECOGRAFIA IN SALA PARTO

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 Nella donna in travaglio attivo con evoluzione regolare è utile eseguire l'ecografia per migliorare l'esito del parto?	Donne gravide in travaglio attivo evolutivo	Ecografia transaddominale e transperineale	No ecografia	1. Parto vaginale spontaneo	3
				2. Taglio cesareo	3
				3. Durata del travaglio	3
				4. Morbilità neonatale	4
				5. Morbilità materna	4
D2 Nella donna con prolungamento/arresto del I stadio del travaglio è utile eseguire l'ecografia per migliorare l'esito del parto?	Donne gravide con prolungamento/arresto del I stadio	Ecografia transaddominale e transperineale	No ecografia	1. Parto vaginale spontaneo	7
				2. Taglio cesareo	7
				3. Durata del travaglio	6
				4. Morbilità neonatale	6
				5. Morbilità materna	5
D3 Nella donna con prolungamento/arresto del II stadio del travaglio è utile eseguire l'ecografia per migliorare l'esito del parto?	Donne gravide con prolungamento/arresto del II stadio	Ecografia transaddominale e transperineale	Valutazione clinica (no ecografia)	1. Parto vaginale spontaneo	7
				2. Taglio cesareo	7
				3. Durata del travaglio	6
				4. Morbilità neonatale	7
				5. Morbilità materna	6
				6. Empowerment della partorientente	6
D4 In donne nel II stadio del travaglio in cui viene posta indicazione ad un parto operativo urgente, è utile eseguire l'ecografia prima della applicazione della ventosa ostetrica per migliorare l'esito materno e perinatale?	Donne gravide nel II stadio con indicazione al parto operativo urgente	Ecografia transaddominale per posizione/attitudine fetale e/o ecografia transperineale per stazione fetale (a riposo) e progressione (sotto spinta)	valutazione clinica (no ecografia)	1. Probabilità di successo del parto operativo vaginale	7
				2. Durata del parto operativo vaginale	7
				3. Morbilità materna	7
D5 Nelle donne con emorragia dopo parto vaginale è utile eseguire l'ecografia transaddominale per migliorare gli esiti?	Pazienti con emorragia dopo parto vaginale	Ecografia transaddominale per valutare la cavità uterina	No ecografia	1. Necessità di procedure invasive chirurgiche	8
				2. Necessità di tamponamento della cavità uterina	8
				3. Incidenza di emorragia major (>2.000 ml)	7
				4. Morbilità materna	8

8. ECOGRAFIA IN GINECOLOGIA

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 Nelle donne con dolore pelvico l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per la donna?	Donne con dolore pelvico acuto o cronico	Ecografia transvaginale	Esame clinico	1. Riduzione ricoveri	8
				2. Riduzione delle giornate di degenza	7
				3. Identificazione dei quadri chirurgici di urgenza e emergenza	8
				4. Identificazione delle pazienti candidabili a terapia medica	7
D2 Nelle donne con perdite ematiche atipiche l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per la donna?	Donne con perdite ematiche atipiche	Ecografia transvaginale	Esame clinico	1. Riduzione ricoveri	8
				2. Riduzione delle procedure diagnostiche chirurgiche	8
				3. Identificazione delle pazienti candidabili a terapia medica	7
D3 Nelle donne con massa annessiale l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per la donna?	Pazienti con massa annessiale	Ecografia transvaginale	Esame clinico/marcatori	1. Riduzione degli interventi chirurgici	8
				2. Identificazione dei quadri chirurgici di urgenza e emergenza	9
				3. Riduzione dei ricoveri	8
				4. Corretta identificazione della natura della massa e conseguente management clinico	8
D4 Nelle donne asintomatiche in terapia ormonale sostitutiva l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per la donna?	Donne asintomatiche in corso di terapia ormonale sostitutiva	Ecografia transvaginale	Esame clinico	1. Miglioramento diagnosi specifica di patologia endometriale premaligna o maligna	7
				2. Aumento procedure delle procedure diagnostiche/invasive	7

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D5 Nella popolazione generale asintomatica l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per le donne?	Popolazione generale asintomatica	Ecografia transvaginale	Nessun esame/esame clinico/marcatori	1. Riduzione della mortalità	6
				2. Diagnosi precoce di tumore ovarico	6
				3. Diagnosi precoce di tumore endometriale	5
				4. Riduzione delle richieste di ulteriori indagini di imaging	6
D6 Nella popolazione a rischio oncologico ereditario l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per le donne?	Popolazione a rischio oncologico ereditario	Ecografia transvaginale	Nessun esame/esame clinico/marcatori	1. Riduzione della mortalità	7
				2. Diagnosi precoce di tumore ovarico	7
				3. Diagnosi precoce di tumore endometriale	7
				4. Riduzione delle richieste di ulteriori indagini di imaging	7

9. ECOGRAFIA OFFICE

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 L'ecografia office nei casi di emergenze/urgenze ostetriche e ginecologiche può migliorare gli outcome importanti per la donna?	Pazienti che afferiscono al pronto soccorso ginecologico per indicazione d'urgenza/emergenza	Ecografia pelvica	Esame clinico	1. Riduzione dei ricoveri inappropriati	8
				2. Identificazione di patologie organiche	8
				3. Mortalità materna	7
				4. Riduzione giorni di degenza	7
				5. Riduzione accessi in terapia intensiva	8
D2 L'ecografia complementare effettuata nei casi in cui la visita ginecologica ambulatoriale non consenta una soddisfacente valutazione clinica può determinare un miglioramento degli outcome importanti per la donna?	Pazienti che afferiscono all'ambulatorio ginecologico non valutabili in maniera soddisfacente all'esame clinico	Ecografia pelvica	Esame clinico	1. Identificazione di patologie organiche	8
				2. Riduzione richiesta di indagini biochimiche	8
				3. Riduzione richiesta di indagini di imaging (TAC RMN ecografia di secondo livello)	8
				4. Riduzione ricoveri	8
				5. Riduzione della mortalità	8
				6. Soddisfazione della paziente	8
D3 La valutazione ecografica della falda massima nella gravidanza post-termine migliora l'outcome perinatale?	Gravidanze post-termine	Valutazione ecografica della falda massima	Esame clinico senza ecografia	1. Morte endouterina fetale	7
				2. Riduzione induzioni inappropriate	6
				3. Identificazione di ritardo di crescita intrauterina	5
				4. Acidosi neonatale	6
				5. Ricoveri in terapia intensiva neonatale	6
				6. Mortalità neonatale	6

Segue

Domande	P	I	C	O	Importanza
D4 La valutazione ecografica della presentazione fetale complementare alla visita ostetrica alla presa in carico della paziente o nel III trimestre avanzato può determinare un miglioramento degli outcome importanti per la donna?	Gravide alla presa in carico o nel III trimestre avanzato	Valutazione ecografica della presentazione fetale	Esame clinico	1. Numero di donne che si sottopongono a rivolgimento per manovre esterne	7
				2. Riduzione della frequenza dei tagli cesarei	8
D5 La valutazione ecografica del battito cardiaco fetale nei casi dubbi all'esame cardiotocografico migliora gli outcome materno-fetali?	Gravide in cui non è chiaramente identificabile il battito cardiaco fetale all'esame CTG	Valutazione ecografica del battito cardiaco fetale	Esame cardiotocografico	1. Riduzione dello stress materno	8
				2. Identificazione di bradicardie fetali	8
D6 La valutazione ecografica della localizzazione placentare al terzo trimestre di gravidanza nelle pazienti che giungono in pronto soccorso con metrorragia migliora gli outcome materno-fetali?	Gravide che giungono in pronto soccorso nel corso del terzo trimestre di gravidanza con metrorragia	Valutazione ecografica della localizzazione placentare	Esame clinico	1. Morte endouterina fetale	8
				2. Mortalità materna	8
				3. Ricorso a trasfusioni materne	7
				4. Accessi in terapia intensiva	8
				5. Riduzione del tasso di tagli cesarei	7
				6. Riduzione ricoveri	6

10. ECOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Domande	P	I	C	O	Importanza
D1 Nella paziente gravida a rischio* di malformazione fetale è utile eseguire una ecografia di riferimento per lo studio dettagliato dell'anatomia fetale? *Almeno un fattore di rischio materno: •Diabete •Obesità •PMA •Familiarità per malformazione •Infezioni materne (TORCH) •Assunzione/Esposizione a teratogeni •Rischio di anemia fetale (infezione da parvovirus B19 o Coombs indiretto positivo a titolo elevato) Almeno un fattore di rischio fetale: •Aspetti ecografici anormali allo screening •NT aumentata	Donne gravide a rischio di malformazione fetale	Ecografia di riferimento	Ecografia di screening	1. Mortalità perinatale	9
				2. Morbilità perinatale	8
				3. Identificazione malformazioni maggiori	8
				4. Identificazione malformazioni	8
				5. Possibilità di autodeterminazione della paziente in merito alla maternità consapevole (interruzione di gravidanza, preparazione psicologica)	8
				6. Ricadute psicologiche negative per la madre in caso di errori diagnostici (falsi positivi)	8
D2 Nella paziente gravida a rischio* di cardiopatia fetale è utile eseguire una ecocardiografia fetale? *Almeno un fattore di rischio materno: •Cardiopatia per familiare di I grado •Malattie ereditarie associate a cardiopatie •Diabete insulino-dipendente •Fenilchetonuria •Malattie autoimmuni (Ro/SSA o La/SSB) •PMA (TPT) •Infezioni materne (TORCH) •Assunzione/Esposizione a teratogeni Almeno un fattore di rischio fetale: •Malformazioni extracardiache maggiori •Sospetta cardiopatia fetale allo screening •Aritmia fetale •NT aumentata •Anomalia velocimetrica del dotto venoso (RF) o rigurgito tricuspidale rilevati nel I trimestre •Iposviluppo fetale precoce •Idrope fetale •Gemellarità monocoriale	Donne gravide a rischio di cardiopatia fetale	Ecocardiografia	Ecografia di screening	1. Mortalità perinatale	9
				2. Morbilità perinatale	9
				3. Identificazione malformazioni maggiori	9
				4. Identificazione malformazioni	8
				5. Possibilità di autodeterminazione della paziente in merito alla maternità consapevole (interruzione di gravidanza, preparazione psicologica)	8
				6. Ricadute psicologiche negative per la madre in caso di errori diagnostici (falsi positivi)	7

EXECUTIVE SUMMARY

1. ECOGRAFIA NEL PRIMO TRIMESTRE

Raccomandazione 1

È raccomandata la offerta di un'ecografia di *screening* a tutte le donne in gravidanza nel corso del primo trimestre.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 2

Nelle donne che desiderano eseguire un *test* di *screening* per aneuploidie fetali è raccomandato applicare un protocollo predefinito per l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 3

Si raccomanda un programma di controllo di qualità della misurazione della translucenza nucale in quanto questo aumenta l'accuratezza dei *test* di *screening* per le aneuploidie.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 4

È suggerito un protocollo predefinito per la valutazione dell'anatomia fetale in quanto questo può favorire il riconoscimento di anomalie strutturali del feto nel primo trimestre.

Tale protocollo di indagine è differenziato tra popolazione generale e gravidanze a rischio elevato per aneuploidie.

La possibilità di applicare tale protocollo nel primo trimestre può essere limitata da fattori tecnici.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 5

Nelle donne sintomatiche con dolore o perdita ematica vaginale in gravida <13 settimane, ed in quelle con ecografia non diagnostica o gravidanza a localizzazione incerta, si raccomanda la esecuzione di ecografia transvaginale, considerata strumento diagnostico di scelta per la diagnosi di gravidanza extrauterina tubarica con sensibilità dell'87-99% e specificità del 94-99,9%.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 6

In caso di dolore o perdita ematica vaginale in gravida <13 settimane, o di ecografia non diagnostica o gravidanza a localizzazione incerta, è raccomandato informare la donna dei limiti della accuratezza della diagnosi di aborto spontaneo con una singola ecografia, in particolare ad epoche gestazionali precoci.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

2. ECOGRAFIA NEL SECONDO TRIMESTRE

Raccomandazione 1

In tutte le donne durante l'esame di *screening* del II trimestre di gravidanza è raccomandata la valutazione della biometria fetale per migliorare gli esiti della gravidanza.

Nel caso in cui non sia stata effettuata una ecografia del I trimestre è raccomandato procedere alla datazione della gravidanza durante l'ecografia di *screening* del II trimestre.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 2

In tutte le donne durante l'esame di *screening* del II trimestre di gravidanza è raccomandata la valutazione dell'anatomia fetale secondo un protocollo prestabilito per l'individuazione di malformazioni fetali maggiori.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 3

La ricerca dei così detti "*soft markers*" non è raccomandata nella popolazione generale delle gravide durante l'esame di *screening* del II trimestre di gravidanza al fine di effettuare uno *screening* delle aneuploidie.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

3. ECOGRAFIA NEL TERZO TRIMESTRE

Raccomandazione 1-3

I dati della letteratura sono insufficienti per rispondere in modo disgiunto a PICO 1-3. Pertanto, i tre PICO sono stati considerati insieme.

L'ecografia nel terzo trimestre a 34-36 settimane nella popolazione a basso rischio può identificare alterazioni della crescita fetale ed anomalie congenite.

Il panel sottolinea la migliore performance della ecografia rispetto alla valutazione della sinfisi fondo nella identificazione della restrizione di crescita fetale e della macrosomia fetale.

Il panel raccomanda studi clinici specificatamente orientati ad una valutazione dell'impatto dell'ecografia del terzo trimestre sulla mortalità e morbidità perinatale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ MODERATA E DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA, SOLO UNA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 4-5

Si raccomanda l'esecuzione dell'ecografia nel terzo trimestre nella popolazione ad alto rischio.

Il panel sottolinea che non vi sono evidenze sufficienti relative al confronto tra l'ecografia a 30-32 *versus* 34-36 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 6

Si raccomanda l'ecografia transvaginale per la diagnosi di placenta praevia o placenta bassa in quanto l'approccio transvaginale è superiore agli approcci transaddominale e transperineale.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 7

Nelle donne con placenta praevia (cioè con un margine placentare a meno di 20 mm dall'orifizio uterino interno) a 32 settimane di gestazione che rimangono asintomatiche, si raccomanda una ecografia transvaginale aggiuntiva a circa 36 settimane di gestazione per la discussione sulla modalità di parto.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 8

Si raccomanda la valutazione prenatale dei casi a rischio di PAS (Placenta Accreta Spectrum) in un Centro di riferimento per pianificare la gestione clinica ed il parto e ridurre la morbidità e la mortalità materna.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 9

Non ci sono prove sufficienti per supportare lo *screening* universale per vasa praevia al momento dell'ecografia di routine nella popolazione generale.

Il panel sottolinea che sebbene sia stata studiata la valutazione ecografica mirata delle gravidanze a più alto rischio di vasa praevia, l'equilibrio tra beneficio e danno rimane indeterminato e sono necessarie ulteriori ricerche in questo settore.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

4. ECOGRAFIA NELLA GRAVIDANZA GEMELLARE

Raccomandazione 1 e 1bis

Nel primo trimestre, deve essere offerta un'ecografia per la datazione.

Nelle gravidanze con concepimento spontaneo, per datare la gravidanza, in caso di CRL discordanti la datazione va fatta riferendosi al gemello con CRL maggiore.

In caso di gravidanze che derivano da fecondazione in vitro, per la datazione devono essere utilizzati la data del prelievo ovocitario o la data del transfer e l'età dell'embrione al transfer.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 2

Durante il primo trimestre di gravidanza deve essere offerta a tutte le donne con gravidanza gemellare un'ecografia per determinare la corionicità e l'amnioticità.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 3

Non è raccomandata alcuna procedura di *screening* nelle gravidanze gemellari monocoriali nel primo trimestre per identificare la TTTS.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 3bis

Nelle gravidanze gemellari monocoriali è raccomandata la misurazione periodica ad intervalli regolari, ogni circa 15 giorni, della massima falda di liquido amniotico nel secondo e terzo trimestre.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 4

Nelle gravidanze gemellari bicoriali si suggerisce un controllo periodico, della biometria fetale, della tasca massima di liquido amniotico e la valutazione della discordanza in peso fetale stimato a partire da 24 settimane.

Nota: Il panel ritiene che queste indicazioni debbano tenere conto della problematica relativa alle risorse sul territorio e sulla base di tali considerazioni propone che i controlli vengano eseguiti ogni 4-6 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 4bis

Nelle gravidanze gemellari monocoriali non complicate si raccomanda di eseguire un programma di *screening* con controlli ecografici periodici ravvicinati, circa ogni 2 settimane, a partire dalla 16^a settimana con valutazione della biometria fetale, della tasca massima di liquido amniotico, della discordanza in peso fetale stimato ed il Doppler dell'arteria ombelicale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 5

È raccomandata la precoce diagnosi di TAPS nelle gravidanze monocoriali già complicate da TTTS o da sIUGR, ovvero nei casi con un gemello con scompenso cardiaco, o polidramnios o alterazioni del Doppler in arteria ombelicale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 6

Nelle gravidanze gemellari l'ecografia di *screening* finalizzata all'identificazione delle anomalie strutturali deve essere offerta con le stesse modalità e tempistiche delle gravidanze singole.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 7

Nelle gravidanze gemellari monocoriali con morte in un utero di un feto il campionamento della velocità di picco in arteria cerebrale media (VPS-ACM) è raccomandato in Centri di riferimento con una esperienza nella gestione delle gravidanze gemellari per identificare la

presenza di anemia nel feto sopravvissuto, effettuare un monitoraggio personalizzato sulla base delle cause di morte del co-gemello, all'epoca gestazionale e del benessere fetale al momento della diagnosi, nonché effettuare la RMN dell'encefalo fetale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 8

Si raccomanda di richiedere l'opinione di un Centro di riferimento nel caso di:

- Donne con gravidanza gemellare monocoriale complicata da sindrome da trasfusione fetto-fetale, discordanza di crescita >25% e peso stimato di uno o entrambi i feti <10°centile, morte in utero di un gemello, anomalie strutturali, TRAP, sospetta TAPS.
- Donne con gravidanza gemellare bicoriale complicata da discordanza di crescita >25% e peso stimato fetale di almeno un gemello <10°percentile, da anomalie strutturali, morte in utero di un gemello.
- Donne con gravidanza gemellare monocoriale monoamniotica.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

5. ECOGRAFIA NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

Raccomandazione 1

Lo *screening* della cervicometria, nelle pazienti con gravidanza singola, in assenza di fattori di rischio clinici o anamnestici per parto prematuro, non può essere al momento attuale universalmente raccomandato.

Il panel sottolinea che lo *screening* universale si è dimostrato *cost-effective* solo in alcune realtà (Stati Uniti, Regno Unito) e che la implementazione in Italia di tale metodica di *screening* necessita di maggiori evidenze sul suo impatto clinico. Il panel sottolinea inoltre la necessità di una adeguata formazione per la corretta misura della cervicometria.

Raccomandazione per la ricerca: il panel sottolinea l'importanza di studi italiani in relazione alla efficacia dello *screening* sulla popolazione generale.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 2

Nelle pazienti con gravidanza singola e pregresso parto prematuro, è raccomandato eseguire la cervicometria a 19-21 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 3

Nelle gravidanze gemellari si suggerisce di non eseguire routinariamente la cervicometria per la prevenzione del rischio di parto pretermine.

Nota: Il panel ritiene che, pur essendo la gravidanza gemellare una gravidanza a maggiore rischio di parto pretermine, non vi sono attualmente prove che questa implementazione diagnostica sia in grado di tradursi in strategie preventive efficaci per ridurre il parto pretermine e che si associ quindi ad un miglioramento della salute della donna e del bambino. Il

panel ritiene che i dati clinici attualmente disponibili sulla prevenzione del parto pretermine nelle gravidanze gemellari non siano tali da giustificare l'impegno di risorse assistenziali per implementare ovunque questo *screening*.

Raccomandazioni per la ricerca: il panel raccomanda l'implementazione di studi clinici.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 4

In donne con gravidanza singola ad alto rischio per parto prematuro è suggerita l'esecuzione della cervicometria a partire da 16-18 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 5

Si raccomanda la misurazione ecografica della cervice uterina nelle pazienti >24 settimane, con sintomi attribuibili a parto pretermine.

Il panel sottolinea il ruolo di questa metodica nella scelta del management più adeguato e nella ottimizzazione delle risorse.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA E DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

6. ECOGRAFIA CON VELOCIMETRIA DOPPLER IN GRAVIDANZA

Raccomandazione 1

La velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale non è raccomandata per lo *screening* della popolazione generale.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 2

La velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale è raccomandata nella popolazione ad alto rischio per l'identificazione del ritardo di crescita e per il monitoraggio delle gravidanze complicate da ritardo di crescita.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 3a

La velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre può essere utilizzata insieme ai marcatori biochimici nell'ambito di un *test* multiparametrico per lo *screening* della patologia ipertensiva della gravidanza e del ritardo di crescita intrauterino nella popolazione generale. Il panel ritiene che questa strategia prima di essere routinariamente applicata alla popolazione italiana necessiti di ulteriori approfondimenti in merito alle sue possibilità di esecuzione in tutte le regioni con particolare attenzione al rapporto costi/benefici.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA E DA UNO STUDIO PRIMARIO DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 3b

La velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre non è raccomandata per lo *screening* della patologia ipertensiva della gravidanza e del ritardo di crescita intrauterino nelle donne a basso rischio.

Il panel sottolinea che pur essendo provata una forte associazione tra la velocimetria patologica delle arterie uterine del secondo trimestre e preeclampsia, in assenza di evidenze che dimostrino l'efficacia di farmaci o strategie per la prevenzione della preeclampsia e del ritardo di crescita intrauterino implementati nel secondo trimestre non raccomanda l'implementazione di questo *test* nelle pazienti a basso rischio.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 4

La velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre può essere utilizzata insieme ai marcatori biochimici nell'ambito di un *test* multiparametrico per lo *screening* della patologia ipertensiva della gravidanza e del ritardo di crescita intrauterino nella popolazione ad alto rischio. In accordo con le Linee Guida esistenti il primo approccio allo *screening* della patologia ipertensiva e del ritardo di crescita è rappresentato dall'anamnesi personale e dalla storia ostetrica della gestante.

Il panel sottolinea tuttavia che il *test* multiparametrico presenta una sensibilità e una specificità maggiore rispetto al dato anamnestico e potrebbe esser di aiuto nell'identificare la migliore strategia preventiva. Sottolinea che sono necessari ulteriori studi di *cost-effectiveness* in merito all'applicabilità di questa strategia prima di implementarla in tutto il territorio.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEA GUIDA DI QUALITÀ ALTA E UNO STUDIO PRIMARIO DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 5

La velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre è raccomandata per la predizione della preeclampsia e del ritardo di crescita intrauterino nelle pazienti ad ALTO rischio. Il panel sottolinea che, pur non essendovi efficaci strategie preventive a partire dal secondo trimestre, la individuazione di alterazioni nella velocimetria Doppler in una paziente ad ALTO rischio consente di attuare un management clinico di stretta sorveglianza clinica finalizzata al miglioramento degli esiti clinici.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 6

La valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel III trimestre può essere eseguita nelle pazienti con patologia ipertensiva della gravidanza o da ritardo di crescita intrauterino.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA PER QUANTO RELATIVO AL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO, SOLO DA STUDI PRIMARI DI QUALITÀ MODERATA PER QUANTO RIGUARDA INVECE LA PATOLOGIA IPERTENSIVA

Raccomandazione 7

La velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media è raccomandata nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino tardivo.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA UNA LINEA GUIDA DI QUALITÀ ALTA O MODERATA E DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 8

La velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media è raccomandata nelle gravidanze a rischio di anemia fetale.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA UNA LINEA GUIDA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 9

La velocimetria Doppler del dotto venoso è raccomandata nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino <32 settimane.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNO STUDIO PRIMARIO DI QUALITÀ ALTA

7. ECOGRAFIA IN SALA PARTO

Raccomandazione 1

Non è raccomandata l'esecuzione routinaria dell'ecografia al fine di migliorare l'esito del parto nella donna in travaglio attivo.

- ➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 2

Si suggerisce di non eseguire routinariamente l'ecografia per migliorare l'esito del parto in tutte le donne con prolungamento/arresto del I stadio.

Nota: L'esiguità dei dati disponibili non permette di formulare una raccomandazione positiva per l'utilizzo dell'ecografia in ogni caso di rallentamento/arresto del I stadio del travaglio, ma la sua esecuzione può essere di ausilio al clinico nella gestione del travaglio e nella formulazione della prognosi del parto qualora la Sala Parto sia dotata di un ecografo e vi sia una specifica formazione per l'utilizzo dell'eco in travaglio.

Raccomandazioni per la ricerca: il panel sottolinea la importanza di implementare studi clinici sull'utilizzo della ecografia in Sala Parto e di stimolare la formazione specifica dei medici e delle ostetriche che lavorano in Sala Parto.

- ➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 3

Si suggerisce di non eseguire routinariamente l'ecografia per migliorare l'esito del parto in tutte le donne con prolungamento/arresto del II stadio del travaglio.

Nota: I dati sono comunque esigui e pertanto non permettono di formulare una raccomandazione positiva sull'utilizzo dell'ecografia per migliorare gli esiti del parto in caso di II stadio prolungato; la sua esecuzione può essere di ausilio al clinico, sia per la maggior accuratezza nel definire posizione e stazione fetale, sia nella formulazione della prognosi del parto nei casi in cui la Sala Parto sia dotata di un ecografo e vi sia una specifica formazione per l'utilizzo dell'eco in travaglio.

Raccomandazioni per la ricerca: il panel sottolinea la importanza di implementare studi clinici sull'utilizzo della ecografia in Sala Parto e di stimolare la formazione specifica dei medici e delle ostetriche che lavorano in Sala Parto.

- ➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEA GUIDA DI QUALITÀ MODERATA E DA REVISIONI SISTEMATICHE E STUDI PRIMARI DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 4

In donne nel II stadio del travaglio in cui è posta indicazione a un parto operativo, quando l'operatore, dopo valutazione clinica, non sia certo della posizione dell'occipite fetale non vi siano condizioni di emergenza il panel suggerisce di eseguire il controllo ecografico.

Raccomandazioni per la ricerca: il panel sottolinea la importanza di implementare studi clinici e di stimolare la formazione dei medici e delle ostetriche che lavorano in Sala Parto per un più ampio utilizzo della ecografia in Sala Parto.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEA GUIDA DI QUALITÀ MODERATA E DA STUDI PRIMARI DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 5

Non è raccomandata la valutazione ecografica routinaria nelle donne con emorragia dopo parto vaginale per migliorarne gli esiti.

- ➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA STUDI PRIMARI DI QUALITÀ MODERATA

8. ECOGRAFIA IN GINECOLOGIA

Raccomandazione 1

L'esecuzione di un'ecografia transvaginale è raccomandata in tutti i casi di dolore pelvico poiché consente una diagnosi differenziale e l'impostazione di un adeguato management.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA O MODERATA

Raccomandazione 2

L'esecuzione di ecografia pelvica è raccomandata nella donne con perdite ematiche atipiche, sia in età fertile che in postmenopausa, perché consente una diagnosi differenziale, identifica le pazienti ad alto rischio di carcinoma endometriale e contribuisce all'impostazione di un adeguato management.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA O MODERATA

Raccomandazione 3

Il panel raccomanda il ricorso all'ecografia transvaginale ed eventualmente transaddominale nelle donne con massa annessiale come la metodica di *imaging* di prima scelta.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 4

Nelle donne asintomatiche in terapia ormonale sostitutiva il panel suggerisce di non eseguire una ecografia transvaginale routinaria.

Nota: Tuttavia il panel ritiene che, pur non essendoci evidenze in letteratura in merito alla utilità dell'ecografia in corso di terapia ormonale sostitutiva l'esecuzione di tale esame possa essere consigliata come valutazione basale prima dell'inizio della terapia ormonale sostitutiva e suggerisce che una valutazione periodica potrebbe portare ad una più stretta personalizzazione di dosaggi e schemi di trattamento.

- ➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 5

Nella popolazione generale asintomatica l'ecografia transvaginale di routine non è indicata. **Nota:** Il panel, pur evidenziando che non vi sono elementi della letteratura a favore dell'esame ecografico routinario, prende atto che l'utilizzo della ecografia ginecologica è molto diffusa come ecografia complementare alla visita.

- ➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 6

Nella popolazione a rischio oncologico ereditario asintomatica (MUTAZIONE BRCA 1 e 2 mutazione dei geni coinvolti nel meccanismo del mismatch repair [MMR] con diagnosi di Sindrome di Lynch di tipo II) il panel suggerisce di eseguire la chirurgia profilattica e solo qualora la paziente non accetti la proposta o desideri posticipare la procedura chirurgica il monitoraggio ecografico può essere considerato a partire dai 30-35 anni. La letteratura non definisce l'esatto intervallo di tempo il panel suggerisce una ecografia ogni 6 mesi associata a CA125.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

9. ECOGRAFIA OFFICE

Raccomandazione 1

Nei casi di emergenze/urgenze si suggerisce l'esecuzione di un'ecografia office per favorire l'identificazione di alcune patologie organiche e ridurre i tempi di degenza.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA STUDI PRIMARI E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 2

Nei casi in cui la visita ginecologica ambulatoriale non consenta una soddisfacente valutazione clinica, l'utilizzo di un'ecografia complementare alla visita per migliorare gli *outcome* importanti per la donna non è supportato da evidenze. Il panel di esperti, tuttavia, ritiene che l'esecuzione di una ecografia complementare alla visita da parte di ginecologi adeguatamente formati possa ridurre il ricorso ad ulteriori esami strumentali e debba quindi essere considerato.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 3

Il panel raccomanda una valutazione ecografica della falda massima nell'ambito del monitoraggio clinico delle gravidanze post-termine.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ BASSA

Raccomandazione 4

Si suggerisce l'esecuzione di un'ecografia per valutare la presentazione fetale nei casi dubbi o nel sospetto di presentazione di podice alla visita ostetrica eseguita alla presa in carico della gestante o nel III trimestre avanzato.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 5

Il panel ritiene che in tutti i casi in cui sia difficile il riscontro cardiotocografico del battito cardiaco fetale, la valutazione ecografica possa aiutare nel corretto posizionamento della sonda cardiotocografica e permettere una valutazione rapida e veritiera della frequenza cardiaca fetale.

Tale raccomandazione si basa sulla opinione del panel non essendovi evidenze scientifiche su questo aspetto.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA
- ➡ QUALITÀ DELLE PROVE SCIENTIFICHE: NON VI SONO EVIDENZE SCIENTIFICHE

Raccomandazione 6

Nelle donne che presentano metrorragia nel terzo trimestre di gravidanza la valutazione ecografica della localizzazione placentare può esser eseguita come ecografia office in pronto soccorso nei casi in cui non sia disponibile personale medico ostetrico ginecologico adeguatamente formato per una ecografia diagnostica.

Tale raccomandazione si basa sull'opinione del panel che non ritiene tale ecografia classificabile come ecografia office.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA
- ➡ QUALITÀ DELLE PROVE SCIENTIFICHE: NON VI SONO EVIDENZE SCIENTIFICHE

10. ECOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Raccomandazione 1

In tutte le donne con almeno un significativo fattore di rischio materno o fetale per malformazione congenita fetale è raccomandata l'esecuzione di ecografia di riferimento per lo studio dettagliato dell'anatomia fetale.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Raccomandazione 2

In tutte le donne con almeno un significativo fattore di rischio materno o fetale per cardiopatia congenita fetale è raccomandata l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale per migliorare gli esiti della gravidanza.

- ➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE
- ➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ MODERATA E REVISIONI SISTEMATICHE E STUDI PRIMARI DI QUALITÀ MODERATA

RACCOMANDAZIONI, ANALISI DELLA LETTERATURA E INTERPRETAZIONE DELLE PROVE

1. ECOGRAFIA NEL PRIMO TRIMESTRE

Introduzione

Da molti anni la ecografia nelle prime fasi della gravidanza fa parte del bagaglio clinico del ginecologo. La evoluzione tecnologica delle apparecchiature ecografiche e la implementazione dello *screening* prenatale mediante le valutazioni comprendenti la traslucenza nucale ne ha allargato il potenziale utilizzo clinico.

Il protocollo di esecuzione di questo esame è ovviamente dipendente dalla settimana di gravidanza nel corso del primo trimestre alla quale viene eseguito ed è ovviamente diverso se si riferisce ad un esame di *screening* o ad un esame più approfondito per riscontri anomali allo *screening*. Il protocollo di esecuzione dell'esame è parte del Supplemento proposto dalla ISUOG.

Raccomandazioni

Domanda 1

È utile eseguire un'ecografia nel primo trimestre in tutte le gravidanze?

Raccomandazione 1

È raccomandata la offerta di un'ecografia di *screening* a tutte le donne in gravidanza nel corso del primo trimestre.

➡ **RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE**

➡ **RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ BASSA**

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Le evidenze della letteratura indicano che l'ecografia è il metodo più accurato nel predire l'epoca gestazionale, rispetto alla datazione eseguita in riferimento all'ultima mestruazione. L'epoca presunta del parto basata sull'ultima mestruazione è soggetta a un errore significativo e può essere influenzata da età materna, parità, indice di massa corporea ed eventuale abitudine al fumo (NICE, 2019a).

Per una corretta datazione ecografica della gravidanza dovrebbe essere utilizzata la lunghezza vertice-sacro: se tale misura risulta superiore a 84 mm, l'epoca gestazionale dovrebbe essere calcolata mediante la misurazione della circonferenza cranica (ISUOG, 2013; NICE, 2019a; Australian Government - Department of Health - **Livello di Raccomandazione B**).

L'ecografia di *screening* del primo trimestre andrebbe eseguita tra la 10+0 e la 13+6 settimane di gestazione al fine di stabilire la corretta datazione della gravidanza (NICE, 2019a). Tale intervallo dell'età gestazionale si sovrappone in parte a quello per la valutazione dello spessore della traslucenza nucale come componente dei *test* di *screening* per le anomalie cromosomiche fetali (da 11+0 settimane a 13 settimane 6 giorni), il che può consentire ad alcune donne di eseguire entrambe le valutazioni con un unico esame ecografico.

Una corretta datazione della gravidanza favorisce una riduzione delle induzioni di travaglio di parto per gravidanza post-termine (NICE, 2019a) e permette una migliore gestio-

ne di alcune condizioni patologiche quali il parto pretermine, la preeclampsia e la restrizione di crescita fetale (WHO, 2016).

L'esecuzione dell'ecografia di *screening* nel primo trimestre a tutte le donne in gravidanza consente l'individuazione precoce delle gravidanze multiple, e permette una più accurata programmazione dell'ecografia di *screening* del secondo trimestre (NICE, 2019a; WHO, 2016).

Domanda 2

Se la donna gravida desidera eseguire un *test* di *screening* per le aneuploidie, è utile offrire un'ecografia del primo trimestre secondo un protocollo predefinito?

Raccomandazione 2

Nelle donne che desiderano eseguire un *test* di *screening* per aneuploidie fetali è raccomandato applicare un protocollo predefinito per l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

È stato dimostrato che il *test* di *screening* per le aneuploidie fetali andrebbe offerto a tutte le donne in gravidanza indipendentemente dall'età, dopo un accurato counselling informativo (Livello di Raccomandazione IIA) (SOGC, 2017). Il *test* di *screening* per le aneuploidie fetali nel primo trimestre dovrebbe includere la misurazione della translucenza nucale e la valutazione biochimica sierica materna della free beta human chorionic gonadotropin (hCG) e della pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) (Livello di Raccomandazione II-2B) (SOGC, 2017; ISUOG, 2013; RCOG, 2016; RANZCOG, 2018; ISS, 2014). L'esame va condotto ad un'epoca gestazionale compresa tra 11+0-13+6 settimane (ISUOG; SOGC) e per valori di lunghezza cranio-caudale (LCC) del feto compresi tra 45 e 84 mm.

L'applicazione di un protocollo definito per la valutazione della translucenza nucale da parte di operatori esperti che hanno eseguito un *training* appropriato è un criterio essenziale per poter includere la translucenza nucale nella valutazione del rischio per aneuploidie fetali (Livello di Raccomandazione II-2A) (SOGC, 2017; ISUOG, 2013).

L'aggiunta di altri biomarcatori, quali la valutazione dell'osso nasale, del reflusso a livello della valvola tricuspide e del flusso a carico del dotto venoso, può essere valutato a seconda dell'esperienza dell'operatore e dai protocolli clinici interni della struttura dove viene eseguito il *test* di *screening* (ISUOG, 2013).

L'utilizzo della sola età materna come fattore di rischio per le aneuploidie fetali è un indicatore di scarsa accuratezza che non dovrebbe essere utilizzato come criterio per accedere alla diagnosi prenatale invasiva quando può essere offerto un *test* di *screening* prenatale (Livello di Raccomandazione II-2D) (SOGC, 2017; ISS, 2014).

È raccomandato che la presenza di translucenza nucale $>3,5$ mm venga considerata un marcatore per anomalie cromosomiche e difetti strutturali che indica, indipendentemente dal risultato del *test* di *screening*, l'esecuzione di una consulenza genetica e di una procedura di diagnosi prenatale invasiva con chromosomal microarray analysis, ed ecografia ostetrica di riferimento nel secondo trimestre (Livello di Raccomandazione II-2A) (SOGC, 2017).

L'applicazione di un protocollo predefinito per l'esecuzione dell'ecografia del primo trimestre incide sul numero degli esami invasivi che verranno eseguiti nella popolazione

gravida, sul tasso di aneuploidie diagnosticate e, in modo indiretto, sul tasso di abortività delle procedure invasive stesse. Il livello di ansia della donna viene ridotto dall'applicazione sistematica di un efficace programma di *screening* e si presume che l'offerta di un *test* qualitativamente controllato possa ridurla ulteriormente, anche se non esistono al riguardo evidenze scientifiche dimostrate.

Domanda 3

Se la donna gravida desidera eseguire un *test* di *screening* per le aneuploidie che include la misurazione della translucenza nucale, è utile un programma di controllo della qualità della procedura?

Raccomandazione 3

Si raccomanda un programma di controllo di qualità della misurazione della translucenza nucale in quanto questo aumenta l'accuratezza dei *test* di *screening* per le aneuploidie.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

L'operatore sanitario che si occupa dello *screening* del primo trimestre con translucenza nucale deve rispettare lo specifico protocollo ecografico per lo studio che sta effettuando. Una misurazione attendibile e ripetibile della translucenza nucale richiede una formazione appropriata. Tutti gli operatori dell'ecografia che include la translucenza nucale dovrebbero essere certificati (RANZCOG, 2018; SOGC, 2017) e tutte le donne, indipendentemente dalla loro età, dovrebbero avere accesso ad uno *screening* di alta qualità per le comuni trisomie. Anche nel caso in cui la donna, per scelta propria, non voglia essere sottoposta ad uno *screening* per le comuni trisomie, deve ricevere l'offerta di eseguire una valutazione ecografica tra l'11^a-14^a settimana che includa lo studio precoce dell'anatomia fetale e della translucenza nucale (SOGC, 2017).

Gli operatori che studiano anche i marcatori addizionali (osso nasale, tricuspid, dotto venoso) dovrebbero ricevere, ugualmente, specifico *training* ed essere certificati per eseguire tale studio (RANZCOG, 2018).

Allo scopo di garantire quanto riportato, esistono programmi di educazione, di accreditamento e di audit annuali. Molti paesi, infatti, hanno istituito registri di operatori certificati e programmi rigorosi di audit, accorgimenti questi che devono essere considerati essenziali per tutti gli operatori che partecipano a tali programmi di *screening* (ISUOG, 2013).

In sintesi, l'operatore che esegue lo *screening* ecografico del primo trimestre, deve:

- 1) aver ricevuto una formazione specifica (ISUOG, 2013; RANZCOG, 2018);
- 2) partecipare ad attività di educazione continua per rimanere aggiornato circa l'evoluzione delle opzioni e delle modalità di *screening* nonché delle possibili strategie di implementazione (ISUOG, 2013; RANZCOG, 2018);
- 3) partecipare a programmi di controllo qualità (audit) (ISUOG, 2013);
- 4) essere in grado di offrire adeguata informazione e counselling prima e dopo il *test* (RANZCOG, 2018), nonché assistenza attraverso appropriati percorsi, qualora emergano reperti patologici o sospetti (ISUOG, 2013; RANZCOG, 2018).

Queste raccomandazioni rappresentano un benchmark internazionale per l'ecografia del primo trimestre. Nel caso in cui l'esame non possa essere eseguito nel rispetto delle presenti raccomandazioni, è opportuno documentare la motivazione e riferire la donna

altrove, minimizzando i tempi richiesti che potrebbero precludere alla donna la possibilità di eseguire lo *screening* ed aumentare l'ansia materna (ISUOG, 2013).

Un "controllo di qualità" dell'esame ecografico incide sul numero degli esami invasivi che verranno eseguiti nella popolazione gravida, sul tasso di aneuploidie diagnosticate e, in modo indiretto, sul tasso di abortività delle procedure invasive stesse. Il livello di ansia della donna viene ridotto dall'applicazione sistematica di un efficace programma di *screening* e si presume che l'offerta di un *test* qualitativamente controllato possa ridurla ulteriormente, anche se non esistono al riguardo evidenze scientifiche dimostrate.

Domanda 4

Nelle gravidanze con *test* di *screening* primo trimestre indicativo di rischio elevato per aneuploidie, è utile una valutazione dell'anatomia fetale secondo un protocollo predefinito?

Raccomandazione 4

È suggerito un protocollo predefinito per la valutazione dell'anatomia fetale in quanto questo può favorire il riconoscimento di anomalie strutturali del feto nel primo trimestre.

Tale protocollo di indagine è differenziato tra popolazione generale e gravidanze a rischio elevato per aneuploidie.

La possibilità di applicare tale protocollo nel primo trimestre può essere limitata da fattori tecnici.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

In una recente metanalisi (Karim et al., 2017) su 19 studi di coorte per un totale di 115.731 feti non selezionati (*screening* su popolazione generale) con incidenza di anomalie strutturali (singole o multiple) dell'1%, è stata rilevata una sensibilità dell'esame ecografico del primo trimestre per le anomalie fetali in generale del 32% (IC 95% 22,45-43,12%) e per quelle maggiori del 45% (IC 95% 38,44-52,14%). I dati di 6 studi su popolazione ad alto rischio (2.841 feti con incidenza di anomalie del 6,5%) hanno rilevato una sensibilità dell'ecografia del primo trimestre nei confronti di tutte le anomalie raddoppiata (61,18%; IC 95% 37,71-82,19%) (Karim et al., 2017). L'uso di un protocollo standardizzato per lo studio dell'anatomia fetale nel primo trimestre si è rilevato il fattore con maggiore associazione alla sensibilità dell'esame ($p < 0,0001$) con una tendenza ad una maggiore sensibilità con l'aumentare dell'accuratezza del protocollo usato (Karim et al., 2017). Tuttavia, la possibilità di diagnosticare anomalie strutturali fetali con l'ecografia del primo trimestre può essere limitata da fattori come l'obesità materna, la presenza di miomi, la retroversione uterina, l'epoca gestazionale all'esecuzione dell'esame (Karim et al., 2017). L'ecografia di *screening* del secondo trimestre è caratterizzata da una maggiore accuratezza e rappresenta l'esame ecografico raccomandato per lo *screening* delle anomalie strutturali del feto.

Ogni gestante ha il diritto di conoscere le possibilità di *screening* per diverse patologie fetali e deve essere dettagliatamente informata (NICE, 2019a). In tutti i casi è raccomandato che la donna che deve intraprendere un percorso di *screening* prenatale venga adeguatamente informata sugli scopi e sulle modalità di effettuazione dello *screening*, sulle possibilità di falsi positivi e di falsi negativi, sui *test* diagnostici disponibili, prima di prendere una decisione in merito all'effettuazione o meno del *test* di *screening* offerto. Si raccomanda quindi l'impiego dello strumento del consenso informato sancito anche dalla Legge n° 219/2017.

Nonostante le evidenze qualitative che mostrano il gradimento delle donne per le informazioni ricevute durante uno *screening* e la loro disponibilità di sottoporsi a *test* per diverse patologie, non sempre sono consapevoli dell'ansia che può generare un reperto

anomalo o sospetto (WHO, 2016). In una review sistematica (Lou et al., 2015) su studi che usano misure quantitative e validate per quantificare il livello di ansietà (STAI: Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory) delle donne gravide in relazione allo *screening* per la Sindrome di Down (con 7 studi su 383 candidati che soddisfacevano i PICO ed i criteri di inclusione) viene dimostrata una riduzione dell'ansia qualora lo *screening* risulti negativo e, viceversa, un aumento significativo in quelle gestanti che ricevono un esito di rischio aumentato. Siccome nello *screening* per comuni trisomie con *test* combinato, la maggioranza dei *test* ad alto rischio sono falsi positivi, lo *screening* aumenta l'ansia in circa il 5% della popolazione con un feto comunque euploide. Tuttavia, lo stesso studio dimostra una riduzione dell'ansia provocata, che ritorna agli stessi livelli della popolazione con *screening* negativo, dopo un esito normale del *test* diagnostico. Pertanto, non è stata dimostrata un'associazione tra lo *screening* e ansia residua.

Non sono disponibili studi da cui emerga un aumento della morbosità materna, oltre ai rischi psicologici correlati all'esame ecografico. Viceversa, una diagnosi effettuata in prossimità del termine ultimo per un'eventuale interruzione della gravidanza, in alternativa ad una possibile diagnosi precoce, oltre alla necessità di dover comprendere ed elaborare l'informazione ricevuta in un lasso di tempo molto breve, può interferire negativamente sull'opzione stessa di interruzione di gravidanza.

Domanda 5

Nel primo trimestre di gravidanza, qual è l'accuratezza dell'ecografia nella diagnosi di gravidanza ectopica?

Raccomandazione 5

Nelle donne sintomatiche con dolore o perdita ematica vaginale in gravida <13 settimane, ed in quelle con ecografia non diagnostica o gravidanza a localizzazione incerta, si raccomanda la esecuzione di ecografia transvaginale, considerata strumento diagnostico di scelta per la diagnosi di gravidanza extrauterina tubarica con sensibilità dell'87-99% e specificità del 94-99,9%.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Va sottolineato che le Linee Guida NICE del 2019 riprendono precedenti Linee Guida del RCOG del 2016 nelle quali la valutazione della evidenza attribuita con il sistema EBM non evidenziava per nessuna delle indicazioni proposte (e poi riprese dal NICE) livelli di evidenza di grado A o B. L'ecografia transvaginale è considerata lo strumento diagnostico di scelta per la diagnosi di gravidanza extrauterina tubarica con sensibilità dell'87-99% e specificità del 94-99,9% (RCOG, 2016).

Vengono comunque riportate le seguenti raccomandazioni con riferimento alla possibilità di diagnosi di gravidanza ectopica tubarica. In particolare, considerano all'ecografia transvaginale:

- 1) segni indicativi di diagnosi: la presenza di una massa annessiale, separata dall'ovaio, contenente un sacco gestazionale con all'interno il sacco vitellino, oppure una massa annessiale, separata dall'ovaio, contenente un sacco gestazionale con all'interno un polo embrionario (con o senza attività cardiaca);
- 2) probabilità di gravidanza extrauterina tubarica quando si evidenzia una massa annessiale, separata dall'ovaio, contenente un sacco gestazionale vuoto (a volte descritto come "anello tubarico" o "bagel sign"), oppure una massa annessiale complessa e disomogenea, separata dall'ovaio;

- 3) segni sospetti utero vuoto, oppure una raccolta di liquido all'interno della cavità uterina (a volte descritta come pseudo-sacco gestazionale);
- 4) una quantità da moderata a grande di liquido libero nella cavità peritoneale o cavo del Douglas, potrebbe rappresentare un emoperitoneo e indica la utilità di valutare le caratteristiche ecografiche dell'utero e degli annessi, la presentazione clinica della donna e i livelli sierici di hCG prima di porre una diagnosi.

Viene inoltre sottolineata la importanza di eseguire la scansione sia dell'utero sia degli annessi per escludere una gravidanza eterotopica e di valutare la possibilità che una gravidanza a localizzazione sconosciuta possa essere gravidanza extrauterina fino a quando la sede della gravidanza non viene determinata, attribuendo maggiore importanza ai sintomi clinici che ai livelli sierici di hCG. Inoltre, indipendentemente dai livelli sierici di hCG, è necessario fornire alle donne con una gravidanza a localizzazione sconosciuta informazioni scritte su cosa fare se manifestano sintomi nuovi o in peggioramento.

Vengono inoltre date dal NICE precise indicazioni con riferimento alla utilizzazione dei livelli di hCG nella diagnosi, nei casi in cui all'ecografia non risulti una diagnosi di certezza.

In particolare:

- 1) eseguire 2 misurazioni di hCG sieriche il più vicino possibile a 48 ore di distanza (ma non prima) per determinare la gestione successiva di una gravidanza a localizzazione sconosciuta;
- 2) se vi è un aumento dei livelli sierici di hCG superiore al 63% dopo 48 ore:
 - a) è probabile che vi sia una gravidanza intrauterina in evoluzione (sebbene la possibilità di una gravidanza extrauterina non possa essere esclusa) ma è necessario offrire un'ecografia transvaginale per determinare la sede della gravidanza tra 7 e 14 giorni dopo. Tale valutazione può essere anticipata in donne con concentrazione sierica di hCG maggiore o uguale a 1.500 UI/litro;
- 3) diminuzione dei livelli sierici di hCG superiore al 50% dopo 48 ore è improbabile che la gravidanza continui ma è suggerito prescrivere un *test* di gravidanza sulle urine 14 giorni dopo il secondo *test* hCG sierico e spiegare che:
 - a) se il *test* è negativo, non sono necessarie ulteriori azioni;
 - b) se il *test* è positivo, deve essere rivalutata a breve termine;
- 4) una diminuzione dei livelli sierici di hCG inferiore al 50% o un aumento inferiore al 63%, richiede rivalutazione clinica a breve termine.

Sono stati inoltre proposti dalle Linee Guida RCOG i criteri per la diagnosi ecografica di gravidanza su cicatrice uterina, di gravidanza interstiziale e di gravidanza cornuale e addominale che vengono di seguito riportati.

Gravidanza su cicatrice uterina:

- cavità uterina vuota;
- sacco gestazionale o massa solida di trofoblasto situata nel sito della cicatrice di un pregresso taglio cesareo sul segmento uterino inferiore;
- miometrio sottile o assente tra il sacco gestazionale e la vescica;
- evidenza di prominente circolazione trofoblastica/placentare all'esame Doppler;
- canale endocervicale vuoto.

Gravidanza interstiziale:

- cavità uterina vuota;
- prodotti del concepimento/sacco gestazionale localizzati lateralmente nella parte interstiziale (intramurale) della tuba e circondati da meno di 5 mm di miometrio in tutti i piani di scansione;
- il segno della "linea interstiziale", cioè una sottile linea ecogena che si estende dalla cavità uterina alla periferia del sacco interstiziale.

Gravidanza cornuale:

- visualizzazione di una singola porzione interstiziale della tuba di Falloppio nel corpo uterino principale;
- sacco gestazionale/prodotti del concepimento mobili, separati dall'utero e completamente circondati dal miometrio;
- presenza di un peduncolo vascolare che collega il sacco gestazionale all'utero unicorne.

Gravidanza addominale:

- cavità uterina vuota;
- assenza sia di una tuba dilatata sia di una massa annessiale complessa;
- sacco gestazionale circondato da anse intestinali e separato da esse dal peritoneo;
- sacco gestazionale mobile e fluttuante, particolarmente evidente con la pressione della sonda transvaginale verso il cul-de-sac posteriore.

Non esistono invece criteri riconosciuti specifici per la diagnosi ecografica di gravidanza ectopica ovarica.

Domanda 6

Nel primo trimestre di gravidanza, qual è l'accuratezza dell'ecografia nella diagnosi di aborto spontaneo?

Raccomandazione 6

In caso di dolore o perdita ematica vaginale in gravida <13 settimane, o di ecografia non diagnostica o gravidanza a localizzazione incerta, è raccomandato informare la donna dei limiti della accuratezza della diagnosi di aborto spontaneo con una singola ecografia, in particolare ad epoche gestazionali precoci.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Le Linee Guida NICE 2019b raccomandano nel caso di non visualizzazione del battito cardiaco embrionale di misurare la lunghezza vertice-sacro e di misurare il diametro medio del sacco gestazionale solo se il polo embrio/fetale non è visibile.

Se la lunghezza vertice-sacro è inferiore a 7,0 mm con un'ecografia transvaginale e non è visibile alcun battito cardiaco o il diametro medio del sacco gestazionale è inferiore a 25,0 mm con un'ecografia transvaginale e non è presente alcun polo embrio/fetale visibile, è raccomandato eseguire una seconda ecografia ad un intervallo minimo di 7 giorni dalla prima.

Si può formulare diagnosi di aborto interno se:

- non si visualizza l'attività cardiaca in un embrione con lunghezza vertice-sacro uguale o superiore a 7,0 mm all'ecografia transvaginale, oppure
- non si visualizza l'attività cardiaca in un embrione con lunghezza vertice-sacro uguale o superiore a 10,0 mm all'ecografia transaddominale, oppure
- non si visualizza l'embrione in un sacco gestazionale con diametro medio uguale o superiore a 25,0 mm.

Il pannello di esperti ha considerato il fatto che in Italia gli esami ecografici (con la sola esclusione di alcune ecografie di supporto alla visita clinica) sono eseguiti da medici-chirurghi e non anche da operatori non medici come in Gran Bretagna. Pertanto, non si è ritenuta applicabile al contesto assistenziale italiano la necessità di far confermare la diagnosi di aborto interno in questi casi da un secondo operatore come invece suggerito dal NICE.

Secondo le indicazioni date dal NICE (2019b) si può formulare diagnosi di aborto completo se non si evidenzia tessuto trofoblastico all'interno della cavità uterina in paziente nella quale una precedente ecografia ha dimostrato la presenza di camera gestazionale intrauterina. In assenza di una precedente ecografia ben documentata, la gravidanza va descritta come gravidanza a localizzazione sconosciuta. Va consigliato a queste donne di eseguire il follow-up (hCG, ecografie) fino a quando non si ottiene una diagnosi definitiva.

Si può formulare diagnosi di aborto incompleto se si evidenzia la presenza all'interno della cavità uterina di echi iperecogeni, ben definiti, da riferire a tessuto trofoblastico, con frequente evidenza di vascolarizzazione (a differenza dei coaguli, mal definiti e avascolari), in paziente nella quale una pregressa ecografia ha dimostrato la presenza di camera gestazionale intrauterina.

BIBLIOGRAFIA

- Audibert, F., De Bie, I., Johnson, J.A. et al., (2017) No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes. *J Obstet Gynaecol Can.* 39, 805-817. [Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can.* (2018). 40, 1109].
- Australian Government - Department of Health, (2020). Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care. Canberra: Australian Government Department of Health. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da <https://www.health.gov.au/resources/collections/pregnancy-care-guidelines-and-related-documents>
- ISS, (2014). Gravidanza fisiologica. Linee Guida 20. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1436_allegato.pdf
- Karim, J.N., Roberts, N.W., Salomon, L.J. et al., (2017). Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 50, 429-441.
- Lou, S., Mikkelsen, L., Hvidman, L. et al., (2015). Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 94, 15-27.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (2019a). Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline [CG62] Published date: 26 March 2008. Last updated: 04 February 2019.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (2019b). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline [NG126]. 17 April.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), (2016). Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG.* Dec. 123 (13), e15-e55. [Erratum in: *BJOG* (2017). 124(13), e314].
- Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), (2018). Prenatal screening and diagnostic testing for fetal chromosomal and genetic conditions. July.
- Salomon, L.J., Alfirevic, Z., Bilardo, C.M. et al., (2013). ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41, 102-13.
- World Health Organization (WHO), (2016). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>

2. ECOGRAFIA NEL SECONDO TRIMESTRE

Introduzione

L'ecografia ostetrica del II trimestre viene offerta attualmente come esame di *screening* a tutta la popolazione di gravide. È importante ricordare che lo scopo di un esame di *screening* è quello di individuare, in una popolazione di soggetti apparentemente sani, quelli che sono a rischio di condizioni patologiche allo scopo di offrire ad essi diagnosi precise e modalità di trattamento idonee.

Nel caso degli esami di *screening* prenatali, tra i quali va inserita la ecografia del secondo trimestre, lo scopo principale è quello di fornire alla donna una informazione completa ed eventualmente un invio ad un esame diagnostico (ecografia di riferimento) al fine di fornire elementi idonei per una decisione informata sulle possibilità di cura.

L'esame di *screening* deve quindi essere ben distinto dall'esame diagnostico che invece ha per scopo fondamentale la esclusione o la diagnosi di una certa condizione patologica.

Come ogni tipologia di esame di *screening* anche l'ecografia di *screening* del II trimestre, seppur condotta secondo appropriati protocolli di effettuazione, è caratterizzata inevitabilmente da un certo tasso di falsi positivi e negativi. I primi, oltre a causare nella gravida condizioni psichiche quali ansietà, tristezza, ecc., hanno anche un impatto sull'organizzazione sanitaria che deve predisporre la disponibilità di esami diagnostici di approfondimento; per quanto riguarda invece i falsi negativi essi sono la causa di mancate diagnosi o di ritardi diagnostici di condizioni patologiche rilevanti e possono essere seguiti da contenziosi medico legali che non possono che aumentare i costi, diretti ed indiretti, di un programma di *screening*.

L'esame ecografico di *screening* del II trimestre, come tutte le metodologie di *screening*, deve fondare la sua operatività sulle migliori evidenze scientifiche, su una valutazione rigorosa di fattibilità, su di un bilanciamento fra benefici e costi, sulla soglia del valore di sensibilità e specificità nonché sui valori predittivi positivi e negativi, sulla individuazione e disponibilità di procedure diagnostiche che devono seguire il *test* di *screening* nel caso in cui necessiti di essere approfondito. È necessario istituire modalità di monitoraggio e garanzia della qualità dell'esame ecografico di *screening* offerto che consentano di valutare periodicamente l'operatività del programma di *screening* entro parametri fissati. La verifica e la garanzia della qualità di un esame/programma di *screening* è il processo di verifica del soddisfacimento degli standard nazionali, che consente di assicurare la sicurezza e l'efficacia di un programma di *screening* e ne incoraggia un percorso di miglioramento continuo.

Raccomandazioni

Domanda 1

È utile effettuare una ecografia con biometria fetale a 19-21 settimane nella popolazione generale delle gravide ai fini di ottenere un miglioramento dell'*outcome* materno e fetale?

Raccomandazione 1

In tutte le donne durante l'esame di *screening* del II trimestre di gravidanza è raccomandata la valutazione della biometria fetale per migliorare gli esiti della gravidanza.

Nel caso in cui non sia stata effettuata una ecografia del I trimestre è raccomandato procedere alla datazione della gravidanza durante l'ecografia di *screening* del II trimestre.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Una Linea Guida di alta qualità (WHO, 2016) raccomanda di eseguire in tutte le donne un'ecografia entro 24 settimane per ottenere una corretta datazione della gravidanza in considerazione della grossa ricaduta che questo ha sulla gestione delle fasi successive della gravidanza stessa.

Una review sistematica della Cochrane del 2015 ha analizzato i risultati di 8 studi, per un totale di 25.516 pazienti, e ha dimostrato un beneficio significativo in termini di riduzione delle induzioni del parto oltre-termine nel gruppo di pazienti sottoposte ad ecografia ≤ 24 settimane rispetto a quelle a cui non veniva offerta questa valutazione ecografica (RR medio di 0,59 [IC 0,42-0,83]).

Una Linea Guida di alta qualità prodotta dal Governo Australiano nel 2019 riporta che, anche se la determinazione ecografica dell'epoca gestazionale è più accurata se eseguita nel I trimestre, in considerazione del fatto che alcune gravide eseguono la loro prima valutazione ecografica in epoche gestazionali più avanzate, è raccomandato in questi casi di stimare l'epoca gestazionale durante l'ecografia del II trimestre. Questa stessa Linea Guida raccomanda inoltre di offrire a tutte le gestanti un esame ecografico di *screening* nel II trimestre per valutare, non solo l'anatomia, ma anche lo sviluppo fetale.

Le Linee Guida della French College of Gynaecologists and Obstetricians del 2015 suggeriscono che la biometria fetale debba essere interpretata in relazione al contesto clinico della gravidanza.

Come raccomandato dalle Linee Guida della SOGC del 2013 nei casi in cui si sospetti la presenza di una restrizione di crescita fetale, la paziente dovrebbe essere sottoposta ad ulteriori accertamenti e inviata ad un Centro di riferimento per la valutazione Doppler velocimetrica delle arterie uterine a 19-23 settimane.

Una metanalisi recente (D'Ambrosio, 2019) ha riportato il risultato di 6 studi che includevano 3.078 casi di feti con femore corto (gruppo di studio) e 222.303 feti con femore normale (gruppo di controllo). Dall'analisi dei dati è emerso che una lunghezza del femore al di sotto del 5°percentile o di -2 deviazioni standard è associata ad una elevata incidenza di *outcome* perinatale sfavorevole rispetto alla popolazione di controllo: basso peso alla nascita (22,1% vs 8,57%), indice di Apgar <7 a 5 minuti (3,9% vs 1,79%), parto pretermine (12,16% vs 8,16%), morte endouterina (1,83% vs 0,44%), necessità di ricovero presso Unità di terapia intensiva neonatale (15,3% vs 14,8%).

Domanda 2

È utile effettuare nella popolazione generale delle gravide lo studio dell'anatomia fetale a 19-21 settimane di età gestazionale secondo un protocollo prestabilito?

Raccomandazione 2

In tutte le donne durante l'esame di *screening* del II trimestre di gravidanza è raccomandata la valutazione dell'anatomia fetale secondo un protocollo prestabilito per l'individuazione di malformazioni fetali maggiori.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Due Linee Guida di alta qualità, quella della WHO del 2016 e quella prodotta dal Governo Australiano nel 2019 raccomandano l'esecuzione routinaria dell'ecografia del II trimestre a tutte le gestanti allo scopo di migliorare la *detection rate* prenatale delle malformazioni congenite fetali.

La prevalenza delle malformazioni congenite nella popolazione generale riportata nella letteratura specialistica è del 2,09% (compresa fra 0,76% e 2,45%), includendo le malformazioni maggiori e minori. Questa percentuale è in linea con i dati italiani sulla prevalenza delle malformazioni ottenuti dal Registro EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies and Twins) https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en riportati in tabelle 1 e 2.

Non vi sono in letteratura forti evidenze sul reale impatto dell'ecografia di *screening* del II trimestre sulla *detection rate* delle anomalie congenite fetali.

Tuttavia, una review sistematica della Cochrane del 2015, ha incluso tra gli *outcome* primari la *detection rate* delle anomalie congenite prima di 24 settimane nella popolazione di donne sottoposte e non sottoposte allo *screening*. Sono stati riportati i risultati di 2 trials per un totale di 17.158 gravidanze in cui erano presenti 387 anomalie fetali di cui la maggior parte (n° 346 = 89%) non erano state evidenziate entro le 24 settimane. Tuttavia, è più probabile per il gruppo di donne sottoposte allo *screening* del II trimestre ricevere una diagnosi prenatale rispetto al gruppo di donne non sottoposte allo *screening* (16% *versus* 4%; RR 3,46 [IC 1,67-7,14]).

Dall'analisi dei dati di questi due trials nella review del Cochrane del 2015 emerge un altro concetto importante: il trial Helsinki del 1990 ha registrato una notevole differenza nelle percentuali di *detection rate* fra i due Centri diagnostici coinvolti nello studio, evidenziando come la differenza di *expertise* degli operatori può avere un certo impatto sulla performance e sull'efficacia del programma *screening*, sottolineando la necessità di programmi di *training*, controllo di qualità e audit. Questo è il motivo per cui le Linee Guida RANZCOG del 2018 raccomandano che gli operatori coinvolti nello *screening* del II trimestre siano sottoposti ad un appropriato *training* ed a uno sviluppo professionale costante in questo campo di interesse.

Tuttavia, i due trials a cui la review della Cochrane del 2015 fa riferimento risalgono agli anni 90 e pertanto non tengono in considerazione né il miglioramento delle apparecchiature ecografiche né l'aumento dell'*expertise* degli operatori che effettuano ecografie di *screening* del II trimestre che indubbiamente è avvenuto in questi anni.

Allo scopo di ottenere dei dati più aggiornati, sono stati estratti dall'EUROCAT anche i dati italiani relativi alla percentuale dei casi di anomalie congenite evidenziate in epoca prenatale tra il 2014 e il 2018 sulla totalità di casi di bambini che hanno ricevuto una diagnosi di anomalia congenita entro il 1° anno di vita (Tabelle 3, 4).

Non sono disponibili per tutti gli apparati metanalisi condotte con lo scopo di verificare la capacità dell'ecografia di *screening* di individuare le malformazioni fetali. Tuttavia una recente metanalisi (Van Velzen et al., 2017) condotta su studi con popolazione non selezionata, aventi come scopo la determinazione della *detection rate* delle malformazioni cardiache, ha dimostrato una certa diversità nella percentuale di difetti cardiaci diagnosticati in epoca prenatale in base alla tipologia della malformazione: è stato riportato un tasso maggiore di diagnosi prenatale (85%) nei casi di cardiopatie univentricolari ed eterotassia e minore nei casi di coartazione aortica, trasposizione dei grandi vasi e difetti del setto interventricolare. In tabella 5 è riportata la *detection rate* prenatale per singolo difetto cardiaco. Nella metanalisi viene riportato inoltre come la *detection rate* prenatale dei difetti cardiaci mostra una forte correlazione con la severità del difetto cardiaco e che resta ancora migliorabile la *detection rate* delle cardiopatie conotruncali.

Una review della Cochrane del 2015 tra gli *outcome* primari ha analizzato anche l'impatto dell'esecuzione dell'ecografia prima di 24 settimane sulla mortalità perinatale. I dati desunti da 10 studi, comprendenti 35.735 partecipanti, non hanno mostrato una differenza significativa tra il gruppo delle donne screenate e il gruppo di controllo in termini di mortalità perinatale (0,73% *versus* 0,82%; RR 0,89; 95% IC 0,70-1,12).

Tabella 1

Prevalenza su 10.000 gravidanze. Tutte le anomalie - dal 2014 al 2018
Emilia-Romagna, Area di Milano, Toscana, Campania, Nord Est Italia, Sicilia (Italia)

Tipo di anomalie	Include le anomalie genetiche	Esclude le anomalie genetiche
Anni	Media anni 2014-2018 (range)	Media anni 2014-2018 (range)
Tutti i casi	258,14 (235,9-275,1)	216,71 (211,62-226,57)
Nati vivi	209,00 (194,21-225,62)	195,25 (191,1-206,09)
TOP	47,98 (39,93-56,97)	20,70 (19,33-22,17)
MEF/AS	1,15 (0,84-1,76)	0,75 (0,44-1,58)

From <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat-eurocat-data/prevalence/> accessed on 10/1/2021
Data uploaded 10/12/2019.

TOP: interruzioni di gravidanza per anomalie fetali; MEF: morti endouterine fetali; AS: aborti spontanei da 20 settimane di gravidanza.

Tabella 2

Prevalenza su 10.000 gravidanze per gruppo di anomalie congenite.
Dal 2014 al 2018 - Emilia-Romagna, Area di Milano, Toscana, Campania, Nord Est Italia, Sicilia (Italia) - Include le anomalie genetiche

Tipo di anomalie	SNC	CHDs	CLIP	G-I	Difetti di parete	Urinario	Arti
Anni	Media 2014-2018 (range)	Media 2014-2018 (range)	Media 2014-2018 (range)	Media 2014-2018 (range)	Media 2014-2018 (range)	Media 2014-2018 (range)	Media 2014-2018 (range)
Tutti i casi	5,61 (4,2-7,56)	94,63 (92,33-98,34)	6,37 (4,72-8,09)	16,92 (12,84-18,91)	3,67 (2,64-4,54)	31 (29,2-33,09)	31 (29,2-31,64)
Nati vivi	0,99 (0,74-1)	86,34 (83,92-90,95)	5,54 (3,91-7,25)	15,65 (12,14-17,86)	1,69 (0,88-2,1)	27,65 (26,02-29,94)	27,65 (26,02-29,94)
TOP	4,41 (3,1-5,81)	7,82 (6,3-10,29)	0,77 (0,65-0,88)	1,17 (0,7-1,73)	1,96 (1,74-2,43)	3,28 (2,81-3,15)	3,28 (2,81-3,58)
MEF/AS	0,22 (0-0,88)	0,46 (0,35-0,58)	0,05 (0-0,18)	0,09 (0-0,23)	0,02 (0-0,11)	0,06 (0-0,12)	0,11 (0-0,12)

From <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat-eurocat-data/prevalence/> accessed on 10/1/2021
Data uploaded 10/12/2019

TOP: interruzioni di gravidanza per anomalie fetali; MEF, morti endouterine fetali; AS: aborti spontanei da 20 settimane di gravidanza. SNC: sistema nervoso centrale (include difetti del tubo neurale, idrocefalia, microcefalia, oloprosencefalia). CHDs: cardiopatie congenite (include tutte le cardiopatie maggiori + difetti interventricolari + difetti interatriali + pervietà del dotto arterioso in nati a termine). CL/P (cleft labbra con o senza interessamento palato). GI: anomalie gastro-intestinali (include atresia esofagea, stenosi/atresie intestinali, atresia ano-rettale, Sindrome di Hirschsprung, atresia dei dotti biliari, pancreas anulare, ernia diaframmatica). Urinario (include agenesia renale bilaterale, rene multicistico, idronefrosi, estrofia vescicale, valvola dell'uretra posteriore, Prune Belly). Arti (include piede torto, limb reduction, sindattilia, polidattilia, displasia dell'anca).

Tabella 3

Percentuale di anomalie congenite diagnosticate in epoca prenatale.
Tutte le anomalie - dal 2014 al 2018 - Emilia-Romagna, Area di Milano, Toscana (Italia).
Esclude le anomalie genetiche

Regioni	N. totale di casi	N. di casi diagnosticati in epoca prenatale	Percentuale di tutti i casi (95% IC)
Toscana	2.301	950	41,29% (39,29%-43,31%)
Area di Milano	2.677	852	31,83% (30,09%-33,62%)
Emilia-Romagna	4.165	1.146	27,52% (26,18%-28,89%)
Totalità dati italiani	9.143	2.948	32%

From https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis_en accessed on 25/1/2021. Data uploaded 21/01/2021

Tabella 4

Percentuale per tipo di anomalie congenite diagnosticate in epoca prenatale.
Dal 2014 al 2018 - Emilia-Romagna, Area di Milano, Toscana (Italia).
Esclude le anomalie genetiche

Anomalie congenite	N. totale di casi	N. di casi diagnosticati in epoca prenatale (% dei casi totali)
Anencefalia	75	72 (96%)
Spina bifida	117	101 (86%)
Idrocefalia	113	90 (80%)
TGA	140	93 (66%)
HLHS	89	75 (84%)
Ernia diaframmatica	103	67 (65%)
CL/P	259	152 (59%)
Onfalocele	73	56 (77%)
Gastroschisi	43	39 (91%)
Agenesia renale bilaterale e sequenza di Potter	28	37 (96%)
Valvola dell'uretra posteriore e Prune Belly	22	15 (68%)
Piede torto	388	190 (49%)
Limb reduction	175	90 (51%)

From https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis_en accessed on 25/1/2021. Data uploaded 21/01/2021

N: numero. TGA: trasposizione delle grandi arterie; HLHS: sindrome del cuore sinistro ipoplasico; CL/P: cleft delle labbra con o senza interessamento del palato.

Una volta escluse le condizioni malformative letali, le percentuali di mortalità perinatale erano molto simili tra i 2 gruppi (0,53% vs 0,56%, RR 0,96%; IC 0,72-1,27). È verosimile che la bassa *detection rate* delle malformazioni riportate negli studi analizzati possa influire sui risultati della mortalità perinatale. Il trial Helsinki del 1990 ha evidenziato come un miglioramento della *detection rate*, con un conseguente aumento delle interruzioni di gravidanza, era associato ad una riduzione della mortalità perinatale. Mentre la bassa *detection rate* riportata dal trial RADIUS del 1993 (solo il 17% dei casi di feti affetti da malformazione sono stati individuati in epoca prenatale prima di 24 settimane) unita al limite di 24 settimane per l'interruzione della gravidanza ha prodotto un impatto minimo sulla mortalità perinatale a differenza del primo studio citato (Helsinki, 1990). Peraltro, per alcuni gruppi di patologie, come le cardiopatie congenite, la loro individuazione prenatale sembrerebbe avere un impatto sulla riduzione della mortalità perinatale. Infatti, una metanalisi recente (Holland et al., 2015) ha evidenziato come la probabilità di morte prima dell'intervento era significativamente minore nei pazienti con cardiopatie congenite critiche individuate in epoca prenatale rispetto a quelli in cui la diagnosi di cardiopatia era avvenuta solo dopo la nascita, a parità di difetto cardiaco e con fattori di rischio omogenei (*pooled odds ratio* 0,26; 95% IC, 0,08-0,84).

La review sistematica della Cochrane del 2015 tra gli *outcome* secondari ha analizzato l'impatto dell'ecografia del II trimestre sulla riduzione della morbidità perinatale. Non sono emerse differenze significative in termini di neonati con basso peso alla nascita (<2,5 Kg) (RR 1,04; 95% IC 0,82-1,33) o differenze di Apgar a 5 minuti dalla nascita (RR 0,76; 95% IC 0,33-1,72), tra il gruppo di donne sottoposte ad ecografia prima di 24 settimane e il gruppo di quelle che non l'avevano eseguita.

Esistono delle evidenze di elevata qualità che mostrano come le donne generalmente apprezzano le informazioni acquisite durante gli esami di *screening* e sono disposte ad effettuare i *test di screening* per valutare il loro specifico rischio per una serie di condizioni patologiche.

Tuttavia, vi sono evidenze che dimostrano come le gestanti non siano sempre consapevoli che l'ecografia è uno strumento diagnostico e che durante l'esame ecografico possono emergere dei reperti anomali che possono aumentare l'ansia e lo stress materno. Una Linea Guida australiana riporta il fatto che non sono ancora disponibili studi mirati a valutare eventuali benefici o rischi psicologici materni correlati all'esame ecografico (Australian Government - Department of Health, 2020). Attualmente vi è una evidente mancanza di trials che abbiano approfondito il punto di vista delle donne in merito all'esame ecografico di *screening* del II trimestre.

Anche se generalmente l'esame ecografico è considerato come una metodologia di indagine non dannosa ed è molto popolare fra la popolazione delle gravide e fra le loro famiglie, un punto importante riportato in alcuni studi è un livello di informazione non sufficiente in merito alla finalità dell'esame ecografico. Le Linee Guida prodotte dal Governo Australiano sottolineano l'importanza del counselling in merito all'esame ecografico del II trimestre ed in particolare relativamente al fatto che esso non può evidenziare ogni anomalia fetale. In tutti i casi è raccomandato che la donna che deve intraprendere un percorso di *screening* prenatale (e questo riguarda anche l'esame ecografico del II trimestre) riceva adeguate informazioni sugli scopi e sulle modalità di effettuazione dello *screening*, sulle possibilità di falsi positivi e di falsi negativi, sui *test* diagnostici disponibili, prima di prendere una decisione in merito alla programmazione e alla effettuazione o meno del *test di screening* offerto (Australian Government - Department of Health, 2020; NICE, 2019).

In diverse Linee Guida è riportato che, se durante l'ecografia di *screening* del II trimestre viene sospettata un'anomalia congenita, la gestante deve essere inviata presso un Centro di riferimento al fine di escludere o confermare la patologia fetale e se l'anomalia viene confermata, la donna deve essere dettagliatamente informata in merito ad essa in modo che possa eventualmente chiedere di accedere ad una interruzione della gravidanza (RANZCOG, 2018; NICE, 2019; Belgian Health Care, 2015).

Domanda 3

È utile ai fini di un miglioramento degli esiti materni e fetali nella popolazione generale delle gravide evidenziare i cosiddetti "soft markers" durante l'esame ecografico di *screening* a 19-21 settimane di età gestazionale?

Raccomandazione 3

La ricerca dei così detti "soft markers" non è raccomandata nella popolazione generale delle gravide durante l'esame di *screening* del II trimestre di gravidanza al fine di effettuare uno *screening* delle aneuploidie.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazioni delle prove

I cosiddetti *soft markers* rilevabili durante l'esame ecografico di *screening* del II trimestre non sono anomalie strutturali fetali, ma reperti di incerto significato proposti negli anni 80 per la loro correlazione con il rischio di aneuploidie, in particolare la trisomia 21, ma anche con le trisomie 13 e 18, la Sindrome di Turner e la triploidia. L'elenco di questi marcatori è stato più volte modificato nel corso degli anni e storicamente comprende: la ventricolomegalia laterale isolata, l'agenesia o ipoplasia dell'osso nasale, l'ispessimento della plica nucale, il focus iperecogeno intracardiaco, l'intestino iperecogeno, la pielectasia e il femore corto. L'utilizzo di tali marcatori è stato proposto inizialmente nella popolazione di donne ad alto rischio e l'appropriatezza del loro utilizzo nella popolazione di donne a basso rischio è sempre stato fortemente dibattuto e, da molti, già da tempo, ritenuto inappropriato (Smith-Bindman et al., 2001).

Attualmente, la diffusione su tutto il territorio nazionale del *test* di *screening* delle aneuploidie mediante misurazione della translucenza nucale e *test* biochimico, ha spostato il calcolo del rischio per tali anomalie prevalentemente al I trimestre di gravidanza, con il conseguimento di una elevata sensibilità ed una bassa percentuale di falsi positivi. Ad oggi si registra inoltre l'impiego sempre più su larga scala del cfree DNA come *test* alternativo o aggiuntivo ai *test* di *screening* tradizionali. Tali metodiche di *screening* hanno tolto ogni razionale all'utilizzo dei "soft markers" del II trimestre per un calcolo/ricalcòlo del rischio delle aneuploidie; il loro basso valore predittivo positivo e l'alto tasso di falsi positivi ad essi correlato, in una popolazione già screenata con metodologie di *screening* molto più potenti, avrebbe come effetto principale solo quello di aumentare in maniera ingiustificata l'ansietà materna ed il possibile ricorso a procedure invasive con un aumento dei costi sia sociali che in termini di perdite fetali.

Per queste ragioni alcune Linee Guida di alta qualità (NICE, 2019) riportano che, la ricerca dei cosiddetti *soft markers* non dovrebbe essere impiegata al fine di effettuare uno *screening* delle aneuploidie nel corso dell'ecografia di *screening* del II trimestre.

Alcuni dei reperti ecografici inseriti in passato nell'elenco dei *soft markers* in realtà sono condizioni utili da segnalare nel corso dell'ecografia del II trimestre per selezionare gravide a rischio per patologie diverse dalle aneuploidie, come alcune anomalie strutturali o dello sviluppo fetale come evidenziato in una review narrativa sull'argomento (Mi Sun et al., 2018). Pertanto, il rilievo di alcuni di questi patterns ecografici, merita comunque approfondimenti diagnostici dedicati e un accurato follow-up ecografico. A questo proposito sono disponibili metanalisi su alcuni di questi reperti ecografici (ad esempio sull'intestino iperecogeno e sul femore corto) che dimostrano l'associazione di questi ultimi con un *outcome* perinatale sfavorevole (D'Ambrosio et al., 2019; D'Amico et al., 2020).

In tabella 6 sono riportate le condizioni per le quali è stata descritta un'associazione con patologie diverse dalle aneuploidie e che quindi è utile segnalare nel corso di un'ecografia del II trimestre.

Non vi sono prove desumibili dalla letteratura specialistica che dimostrino un impatto dell'individuazione dei *soft markers* nel II trimestre sulla riduzione della mortalità perinatale.

Tabella 5

Detection rate prenatale di tipi specifici di cardiopatie (casi isolati e non isolati)

Tipo di cardiopatia	N. studi inclusi	N. totale di casi	Detection rate prenatale, % (95% IC)
DIV significativi	3	308	36,1 (30,7-41,7)
Canale atrio-ventricolare	8	542	60,4 (47,0-73,0)
Anomalia di Ebstein	4	57	80,1 (45,6-99,9)
Coartazione aortica	6	609	22,3 (18,0-27,0)
Tetralogia di Fallot	8	503	42,0 (30,9-53,6)
DORV, tipo Fallot	4	111	71,5 (59,5-82,3)
TGA	8	361	36,4 (21,0-53,3)
DORV, Taussig Bing	2	49	61,3 (46,9-74,8)
Truncus arteriosus	6	133	69,1 (43,1-90,6)
Atresia della polmonare con DIV	5	58	59,8 (45,6-73,2)
cTGA	5	49	72,3 (49,8-90,9)
Cuore sinistro ipoplasico	8	549	87,3 (78,3-94,2)
Atresia della tricuspide	3	37	90,8 (77,9-99,1)
Atresia polmonare a setto intatto	4	59	41,3 (25,5-57,9)
Sindromi eterotassiche	3	99	89,1 (66,6-100)

DIV: difetto del setto interventricolare; DORV: ventricolo destro a doppia uscita; cTGA: trasposizione corretta delle grandi arterie.

Tabella 6

Condizioni per cui è descritta un'associazione con anomalie diverse dalle aneuploidie: incidenza, condizioni associate e gestione

Marker	Incidenza (%)	Condizioni associate	Gestione
Ventricolomegalia (≥ 10 mm)	3,0-15	Malformazioni cerebrali associate Infezioni congenite (CMV, toxoplasma)	Ecografia diagnostica (neurosonogramma fetale) TORCH
Intestino iperecogeno (ecogenicità $\geq$ a quella dell'osso)	0,2-1,8	Fibrosi cistica Infezioni congenite (CMV) Restrizione della crescita fetale Anomalie gastrointestinali	Ricerca mutazioni fibrosi cistica TORCH Ecografia diagnostica
Omero e/o femore corti ($< 5^{\circ}$ percentile o < -2 DS)	0,4-3,9	Anomalie scheletriche Restrizione della crescita fetale	Ecografia diagnostica
Pielectasia renale (diametro A-P pelvi renale > 7 mm in scansione trasversa)	0,1-2,4	Ostruzione/reflusso delle vie urinarie	Ecografia diagnostica

Modificata da: Mi Sun Kim, Sukho Kang, Hee Young Cho. *Clinical significance of sonographic soft markers: A review. J Genet Med* 2018; 15 (1): 1-7. (DS: deviazione standard).

Non sono presenti nella letteratura specialistica prove che dimostrino un impatto dell'individuazione dei *soft markers* nel II trimestre sulla riduzione della morbidità perinatale.

Il proposito dell'ecografia è quello di identificare particolari condizioni fetali e fornire ai genitori informazioni sufficienti sull'eziologia, le associazioni e le implicazioni della diagnosi durante la gravidanza e il periodo perinatale.

L'individuazione di marcatori di incerta interpretazione, che potrebbero essere associati a patologie potenzialmente gravi, ma nello stesso tempo essere varianti della norma, sicuramente

te aumenta l'ansia materna. Il riscontro e la comunicazione della presenza dei *soft markers* sono controversi, perché quest'informazione è motivo di ansia nei genitori, richiede molto tempo per un adeguato counselling e potrebbe condurre a procedure invasive non necessarie.

Ai fini di evitare di indurre ansia materna, quei *soft markers* che non risultano aumentare significativamente il rischio di malformazioni, e che comunque non modificano la condotta ostetrica, non dovrebbero più essere segnalati.

BIBLIOGRAFIA

- Australian Government - Department of Health, (2020). Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care. Canberra: Australian Government Department of Health. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da <https://www.health.gov.au/resources/collections/pregnancy-care-guidelines-and-related-documents>
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), (2015). KCE report 248cs what are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy? [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_248Cs_assessments_and_test_during_pregnancy_Synthesis_0.pdf
- D'Ambrosio, V., Vena, F., Marchetti, L. et al., (2019). Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 98, 11.
- D'Amico, A., Buca, D., Rizzo, G. et al., (2020). Outcome of fetal echogenic bowel: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.*
- EUROCAT. European network of population-based registry for the epidemiological surveillance of congenital anomalies [online]. EUROCAT. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat_en
- Holland, B.J., Myers, J.A., Woods, C.R. Jr. (2015). Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 45, 631.
- Lausman, A., Kingdom, J. (2013). Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. SOGC Clinical Practice Guideline. In: *J Obstet Gynaecol Can.* 35(8), 741-748.
- Mi Sun, K., Sukho, K., Hee Young, C. (2018). Clinical significance of sonographic softmarkers: a review. *J Genet Med.* 15(1), 1-7.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (2019). Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline [CG62] Published date: 26 March 2008. Last updated: 04 February 2019.
- RANZCOG (The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologist), (2018). Prenatal assessment of fetal structural conditions.
- Smith-Bindman, R., Hosmer, W., Feldstein, V.A. et al., (2001). Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis: *JAMA.* 285-1044.
- Van Velzen, L., Ket, J.C.F., Van de Ven, P.M. et al., (2017). Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 140(2), 137-145.
- Vayssiere, C., Sentilhes, L., Ego, A. et al., (2015). Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 193, 10-18.
- Whitworth, M., Bricker, L., Mullan, C., (2015). Ultrasound for the fetal assessment in early pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Issue 7.
- World Health Organization (WHO), (2016). WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>

3. ECOGRAFIA NEL TERZO TRIMESTRE

Introduzione

Le principali finalità dell'ecografia ostetrica eseguita nel terzo trimestre di gravidanza sono la valutazione dell'accrescimento fetale, della quantità di liquido amniotico e dell'inserzione placentare. L'esame ecografico nel terzo trimestre di gravidanza è utilizzato per diagnosticare condizioni che si associano con un aumento della morbidità perinatale come il feto piccolo per l'epoca gestazionale, il feto grande per l'epoca gestazionale e la presentazione podalica, tuttavia rimane discutibile quanto l'ecografia del terzo trimestre migliori gli *outcome* materni o perinatali in una popolazione a basso rischio. Inoltre, non tutte le anomalie fetali sono diagnosticabili all'ecografia del secondo trimestre poiché possono svilupparsi o manifestarsi più tardivamente in gravidanza, o perché a causa dell'*habitus* materno o della posizione fetale non vengono identificate durante lo *screening*. In circa un caso ogni 300 gravidanze l'ecografia del terzo trimestre evidenzia anomalie strutturali fetali non diagnosticate dall'ecografia di *screening* del secondo trimestre, più frequentemente si tratta di anomalie a carico del sistema genito urinario, del sistema nervoso centrale o di difetti cardiaci, prevalentemente difetti del setto interventricolare.

Lo scopo di questo capitolo è di fornire raccomandazioni cliniche basate sulle evidenze scientifiche disponibili in modo da guidare l'operatore durante l'esecuzione dell'esame ecografico nel terzo trimestre di gravidanza in donne ad alto o basso rischio.

Raccomandazioni

Domanda 1

Nella popolazione a basso rischio generale e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 30-32 settimane *versus* nessuna ecografia è utile per migliorare l'esito della gravidanza?

Domanda 2

Nella popolazione a basso rischio e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 34-36 settimane *versus* nessuna ecografia è utile per migliorare l'esito della gravidanza?

Domanda 3

Nella popolazione a basso rischio e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 30-32 settimane *versus* l'ecografia a 34-36 settimane è utile per migliorare l'esito della gravidanza?

Raccomandazione 1-3

I dati della letteratura sono insufficienti per rispondere in modo disgiunto a PICO 1-3. Pertanto, i tre PICO sono stati considerati insieme.

L'ecografia nel terzo trimestre a 34-36 settimane nella popolazione a basso rischio può identificare alterazioni della crescita fetale ed anomalie congenite.

Il panel sottolinea la migliore performance della ecografia rispetto alla valutazione della sinfisi fondo nella identificazione della restrizione di crescita fetale e della macrosomia fetale.

Il panel raccomanda studi clinici specificatamente orientati ad una valutazione dell'impatto dell'ecografia del terzo trimestre sulla mortalità e morbidità perinatale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ MODERATA E DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA, SOLO UNA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura (revisioni sistematiche e metanalisi) degli ultimi 5 anni ed interpretazione delle prove

Una recente revisione sistematica e metanalisi ha esplorato la performance diagnostica dell'ecografia del III trimestre nel predire i feti piccoli per l'epoca gestazionale diagnosticati tardivamente e/o la restrizione di crescita fetale (Caradeux et al., 2019). La ricerca bibliografica è stata compresa tra il 2007 e il 31 maggio 2018. La ricerca includeva studi di coorte osservazionali nella popolazione a basso rischio o non selezionata con lo *screening* ecografico eseguito ≥ 32 settimane. Sono stati inclusi 21 studi, per un totale di 80.663 feti. Tredici studi hanno riportato l'informazione relativa alla stima peso $< 10^{\circ}$ centile e peso alla nascita $< 10^{\circ}$ centile, con sensibilità di 38% (95% IC 31-46) e la specificità di 95% (95% IC 93-97). Il *likelihood ratio* positivo e negativo erano 8,7 (95% IC 6,2-11,8) e 0,65 (95% IC 0,51-0,71) rispettivamente, con *odds ratio* diagnostico di 13,6 (95% IC 9,2-19,0). Sei studi hanno riportato l'informazione relativa alla circonferenza addominale $< 10^{\circ}$ centile e peso alla nascita $< 10^{\circ}$ centile, con sensibilità di 35% (95% IC 20-52) e specificità di 97% (95% IC 95-98). Il *likelihood ratio* positivo e negativo erano 11,3 (95% IC 7,0-16,7) e 0,67 (95% IC 0,53-0,80) rispettivamente, con *odds ratio* diagnostico di 17,4 (95% IC 9,2-29,1). Per un tasso del 10% di falsi positivi, la sensibilità della circonferenza addominale $< 10^{\circ}$ centile era 78% (95% IC 61-95) contro il 54% (95% IC 46-62) della stima peso $< 10^{\circ}$ centile. Tre studi hanno riportato l'informazione relativa alla stima peso $< 10^{\circ}$ centile e restrizione di crescita fetale, con sensibilità di 70% (95% IC 55-82) e la specificità di 95% (95% IC 93-99). Il *likelihood ratio* positivo e negativo erano 8,7 (95% IC 6,2-11,8) e 0,65 (95% IC 0,58-0,71) rispettivamente, con *odds ratio* diagnostico di 13,6 (95% IC 9,2-19,0). Per un tasso di falsi positivi del 10%, la sensibilità della stima peso $< 10^{\circ}$ centile per identificare la restrizione di crescita fetale era 83% (95% IC 71,3-94,5), mentre era di 54% (95% IC 46-62) per il piccolo per epoca gestazionale (SGA, peso alla nascita $< 10^{\circ}$ centile). Inoltre, è stata analizzata l'influenza dell'epoca gestazionale in cui viene eseguita l'ecografia sulla sua performance ed è stato trovato un trend significativo verso una migliore sensibilità qualora l'ecografia fosse eseguita più tardivamente in gravidanza (coefficiente 0,148 [95% IC 0,066-0,229]), mentre i dati non erano significativi per la specificità.

Un'altra recente revisione sistematica e metanalisi degli studi randomizzati sull'ecografia del III trimestre eseguita di routine *versus* misurazioni seriate della lunghezza sinfisi-fondo (Al-Hafez, 2020) nelle donne a basso rischio ha esaminato, come esito secondario, l'identificazione di restrizione di crescita fetale. La ricerca della letteratura era stata condotta fino all'Ottobre 2019 e sono stati identificati 7 studi randomizzati per un totale di 23.643 donne. Il tasso di restrizione di crescita (stima peso $< 10^{\circ}$ centile) è risultato maggiore nel gruppo sottoposto all'ecografia (763/10.388 [7%] vs il gruppo sottoposto alle misurazioni seriate della lunghezza sinfisi-fondo (337/9.021 [4%]), con rischio relativo di 2,11 (95% IC 1,86-2,39), mentre non sono state evidenziate differenze significative per il piccolo per l'epoca gestazionale (SGA) alla nascita, 801/12.311 (7%) vs 712/11.280 (6%), rischio relativo 0,94 (95% IC 0,77-1,14).

Una terza revisione sistematica e metanalisi pubblicata da Cochrane ha esplorato la performance diagnostica della stima peso ecografica *versus* marcatori placentari dopo la 24^a settimana di gestazione per l'identificazione di neonati piccoli per epoca gestazionale nelle donne ad alto e basso rischio e nella popolazione non selezionata (Heazell et al., 2019). Utilizzando 86 studi, 159.490 gravidanze con 15.471 neonati piccoli per epoca gestazionale, è emerso che la stima peso ecografica del feto è il *test* più accurato per identificare neonati piccoli per epoca gestazionale con *odds ratio* diagnostica di 21,3 (95% IC 13,1-34,5).

Una recente revisione sistematica e metanalisi degli studi di coorte e cross-sezionali sul ruolo dello *screening* ecografico universale per predire l'esito della gravidanza (Smith, 2021) riporta che il sospetto di una macrosomia fetale all'esame ecografico

(stima peso >4.000 g o >90°centile) è fortemente predittiva del rischio di partorire un neonato con peso alla nascita >4.000 g o >90°centile; *odds ratio* diagnostico 17,11 [95% IC 13,32-21,96]. Tale metanalisi aveva incluso 40 studi con 66.187 donne (ricerca bibliografica condotta fino al 22 ottobre 2018).

Una seconda revisione sistematica e metanalisi dello stesso gruppo (Moraitis et al., 2020) con ricerca bibliografica condotta fino a maggio 2020 ha identificato 41 studi per un totale di 112.034 donne. La stima peso >4.000 g (o >90°centile) e la circonferenza addominale >36 cm (o >90°centile) hanno mostrato una sensibilità >50% nel predire la macrosomia (peso alla nascita >4.000 g o >90°centile) e *likelihood ratio* positivo di 8,74 (95% IC 6,84-11,17) e 7,56 (95% IC 5,85-9,77) rispettivamente.

Un'altra recente revisione sistematica e metanalisi degli studi randomizzati sull'ecografia del III trimestre eseguita di routine *versus* misurazioni seriate della lunghezza sinfisi-fondo (Al-Hafez, 2020) nelle donne a basso rischio ha esaminato, come esito secondario, l'identificazione di feti grandi per l'epoca gestazionale. La ricerca della letteratura era stata condotta fino all'Ottobre 2019 e sono stati identificati 7 studi randomizzati per un totale di 23.643 donne. Il tasso di grandi per l'epoca gestazionale (stima peso >90°centile) era maggiore nel gruppo sottoposto all'ecografia (1.060/3.513 [30%]) *vs* il gruppo sottoposto alle misurazioni seriate della lunghezza sinfisi fondo (375/3.558 [11%]), con rischio relativo di 2,84 (2,55-3,16), mentre non sono state identificate differenze significative per grandi per l'epoca gestazionale alla nascita, 901/10.411 (9%) *vs* 815/9.372 (9%), rischio relativo 0,97 (95% IC 0,89-1,06).

L'analisi secondaria di uno studio randomizzato sull'ecografia selettiva *vs screening* ecografico universale nelle donne nullipare (Sovio, 2018) ha mostrato che l'ecografia condotta universalmente a 36 settimane ha un *odds ratio* diagnostico di 17,1 (95% IC 12,0-24,3) nell'identificare la macrosomia alla nascita.

Il registro EUROCAT, oltre a riportare la percentuale dei casi di anomalie congenite evidenziate in epoca prenatale tra il 2014 e il 2018 sul totale di bambini con diagnosi di anomalia congenita entro il 1° anno di vita (*detection rate* complessiva 42,2%, escluse le condizioni genetiche), specifica anche la percentuale di anomalie diagnosticate dopo 23 settimane, che in Europa corrisponde al 8,9% delle anomalie congenite (e tra il 6 e l'8% dai dati disponibili in tre regioni italiane). Secondo il registro, il 25% delle anomalie congenite è invece diagnosticato prima di 23 settimane, mentre l'epoca gestazionale alla diagnosi non è nota nell'8,09% delle anomalie congenite.

Una revisione sistematica e metanalisi del 2021 (Drukker et al., 2021) ha determinato la prevalenza e il tipo di anomalie fetali riscontrate per la prima volta nell'ecografia di *screening* del III trimestre, in donne già sottoposte a *screening* del II trimestre. Sono stati inclusi 13 studi per un totale di 141.717 donne, di cui 643 hanno avuto diagnosi di anomalie che non erano state evidenziate precedentemente, con una prevalenza complessiva di 3,68 (95% IC 2,72 -4,78) per 1.000 donne sottoposte a ecografia (circa 1 donna su 300). La prevalenza aumentava quando venivano analizzati solo gli studi in cui l'ecografia prevedeva di protocollo la ripetizione dello studio dell'anatomia fetale oltre alla valutazione della crescita fetale (4,20 per 1.000, 95% IC 3,81-4,61). L'epoca gestazionale dell'ecografia variava molto tra gli studi. Le anomalie più frequenti erano quelle urogenitali (55%), del sistema nervoso centrale (18%, la metà delle quali erano ventricolomegalie di grado lieve/moderato), e cardiache (14%). Questa metanalisi, tuttavia, non aveva come oggetto il confronto della *detection rate* prenatale di anomalie tra ecografia di routine nel III trimestre ed ecografia su indicazione clinica, né la valutazione della performance dello *screening* ecografico del III trimestre.

Una recente revisione sistematica e metanalisi degli studi randomizzati ha esaminato se, nelle donne a basso rischio, l'ecografia del III trimestre eseguita di routine riduce la mortalità perinatale rispetto alla misurazione seriata della lunghezza sinfisi-fondo

(Al-Hafez, 2020). La ricerca della letteratura era stata condotta fino all'Ottobre 2019 e sono stati identificati 7 studi randomizzati per un totale di 23.643 donne. Il tasso di mortalità perinatale non era significativamente diverso tra i due gruppi: gruppo ecografia 41/11.322 (0,4%) vs gruppo sinfisi fondo 34/10.285 (0,3%); rischio relativo 1,14 (95% IC 0,68-1,89). Non sono state trovate differenze significative per il tasso di morti in utero o morti neonatali tra i due gruppi. Tuttavia, è da sottolineare che la metanalisi non aveva una potenza sufficiente per trovare differenze statisticamente significative per la mortalità perinatale.

Una recente revisione sistematica e metanalisi degli studi randomizzati sull'ecografia del III trimestre eseguita di routine *versus* misurazione seriata della lunghezza sinfisi-fondo (Al-Hafez, 2020) nelle donne a basso rischio ha esaminato, come esito secondario, la necessità di rianimazione, ricovero in terapia intensiva neonatale, il tasso di distress respiratorio neonatale, emorragia intraventricolare di grado III o IV e di sepsi neonatale. La ricerca della letteratura era stata condotta fino all'Ottobre 2019 e sono stati identificati 7 studi randomizzati per un totale di 23.643 donne. Non sono state identificate differenze statisticamente significative per gli esiti considerati tra il braccio randomizzato all'ecografia e il braccio randomizzato alla misurazione seriata della lunghezza sinfisi fondo: necessità di rianimazione 386/12.062 (3%) vs 405/11.022 (3%), rischio relativo 0,94 (0,83-1,07); ricovero in TIN 482/5.236 (9%) vs 458/5.295 (8%), rischio relativo 1,07 (0,94-1,20); RDS neonatale 5/175 (3%) vs 4/175 (2%), rischio relativo 1,25 (0,22-7,11); emorragia intraventricolare di grado III o IV 0/7216 vs 2/6.129 (0,03%); rischio relativo 0,30 (0,03-2,89); sepsi neonatale 7/7.216 (0,1%) vs 4/6.131 (0,07%), rischio relativo 1,48 (0,43-5,05).

Un'altra recente revisione sistematica e metanalisi degli studi di coorte e cross-sezionali sul ruolo dello *screening* ecografico universale per predire l'esito della gravidanza (Smith, 2021) riporta che il sospetto di una macrosomia fetale all'esame ecografico (stima peso >4.000 g o >90°centile) è debolmente, ma con significatività statistica, predittiva del rischio di distocia di spalla; *odds ratio* diagnostica 2,64 (95% IC 1,65-4,24). Tale metanalisi aveva incluso 40 studi con 66.187 donne (ricerca bibliografica condotta fino al 22 Ottobre 2018). Una seconda revisione sistematica e metanalisi dello stesso gruppo (Moraitis et al., 2020) con ricerca bibliografica condotta fino a Maggio 2020 ha identificato 41 studi per un totale di 112.034 donne. La stima peso >4.000 g (o >90°centile) aveva una sensibilità nel predire la distocia di spalla con *likelihood ratio* positivo di 2,12 (95% IC 1,34-3,35). Per entrambe le metanalisi i dati erano insufficienti per calcolare altri esiti di morbidità neonatale in relazione alla macrosomia fetale.

In conclusione, le più recenti evidenze scientifiche disponibili suggerirebbero che:

O-1: l'ecografia è il metodo migliore per identificare feti con restrizione di crescita/piccoli per epoca gestazionale rispetto alla misurazione seriata della lunghezza sinfisi fondo o il dosaggio di biomarcatori placentari. Sembrerebbe che la misura della circonferenza addominale abbia una performance migliore nell'identificare la restrizione di crescita fetale rispetto alla stima peso fetale e che la sensibilità migliori qualora l'ecografia è eseguita più tardivamente in gravidanza.

O-2: l'ecografia è fortemente predittiva del rischio di partorire un neonato grande per l'epoca gestazionale. La performance diagnostica è migliore per l'ecografia rispetto alla misurazione seriata della lunghezza sinfisi fondo.

O-3: l'ecografia del III trimestre consente di identificare alcune anomalie strutturali congenite non diagnosticate in occasione dell'ecografia del II trimestre, o che per la loro natura evolutiva si manifestano solo nel III trimestre.

O-4: l'esecuzione dell'ecografia sembrerebbe non ridurre significativamente il rischio della mortalità perinatale rispetto alla misurazione seriata della lunghezza sinfisi fondo.

O-5: l'esecuzione dell'ecografia e l'identificazione di un feto grande per epoca di gestazione

sembrerebbe avere una debole, ma statisticamente significativa, predittività per la distocia di spalla. Per altri esiti di morbidità perinatale sembrerebbero non esserci differenze significative nell'eseguire l'ecografia rispetto alla misurazione seriata della lunghezza sinfisi fondo.

Confronto con altre Linee Guida: la maggior parte delle Linee Guida non raccomanda l'esecuzione dell'ecografia nel terzo trimestre nella popolazione a basso rischio (FIGO, 2021; NICE, 2019), tranne le Linee Guida francesi. Tale raccomandazione si basa interamente su una revisione sistematica e metanalisi Cochrane (Bricker, 2015), ultima revisione nel 2015, che non ha trovato un'associazione significativa tra l'ecografia condotta >24^a settimana di gestazione e mortalità perinatale (risk ratio 1,01, 95% IC 0,67-1,54; 8 studi, 30.675 partecipanti). Degli 8 studi inclusi, solo due sono stati pubblicati dopo il 2000, mentre 3 sono stati pubblicati negli anni 80. Uno studio ha considerato solo elementi di maturità placentare, mentre per gli altri c'è una significativa eterogeneità nelle misure biometriche considerate. Infine, la metanalisi non aveva sufficiente potenza per dimostrare una differenza statisticamente significativa in termini di mortalità perinatale (è stato stimato che sarebbe necessario un campione di donne >200.000 per avere 90% di potenza per identificare tale effetto (Smith, 2021). Infine, l'efficacia di un *test di screening* dipende non solo dalla sua performance diagnostica, ma anche dall'efficacia dell'intervento che viene applicato una volta che la condizione di rischio è stata identificata. Da quest'ultimo punto dipenderà notevolmente l'esito della gravidanza in termini di mortalità e morbidità perinatale, motivo per cui nell'interpretazione dei dati va considerato anche il cosiddetto "treatment paradox".

L'identificazione di malformazioni fetali faceva parte degli esiti secondari della stessa revisione sistematica della Cochrane del 2015 (Bricker, Medley, Pratt, 2015). Per questo esito venivano analizzati due studi randomizzati di confronto tra l'approccio di *screening* universale nel III trimestre e quello di esecuzione dell'ecografia su indicazione clinica, per un totale di 21.550 gravidanze (Skråstad et al., 2013; Crane et al., 1994). Gli autori della Cochrane sottolineano che a fronte di una maggiore *detection rate* di anomalie nel gruppo sottoposto a *screening* universale in entrambi i trials, non si osservava un aumento della sopravvivenza neonatale in questo gruppo rispetto al gruppo in cui l'ecografia del III trimestre veniva effettuata su indicazione clinica. I due trials a cui la review della Cochrane del 2015 fanno riferimento sono stati condotti agli inizi degli anni 90 e pertanto occorre tenere in considerazione che vi è stato un considerevole miglioramento delle apparecchiature ecografiche e dell'*expertise* degli operatori negli ultimi 30 anni, che verosimilmente si traduce in un miglioramento della capacità di diagnosticare anomalie strutturali in epoca prenatale, nonché una migliore definizione dei protocolli di intervento e un miglioramento dell'assistenza neonatale, fattori che potrebbero avere un impatto sull'esito perinatale. Inoltre, il RADIUS trial, che è stato fortemente criticato dalla comunità scientifica internazionale, non era specifico per l'ecografia del III trimestre, ma era finalizzato a determinare l'utilità dell'ecografia ostetrica di routine in gravidanza nel migliorare l'esito perinatale, attraverso il confronto tra gravidanze sottoposte a due ecografie di *screening* (a 18-20 e 31-33 settimane) e quelle sottoposte ad ecografia solo su indicazione clinica. Possibili vantaggi di una diagnosi nel III trimestre di anomalie non precedentemente note includono preparazione dei genitori alla nascita di un figlio con una malformazione, pianificazione della nascita in un Centro con livello di cure adeguato al tipo di malformazione e pianificazione del follow-up neonatale.

In conclusione, premesso che nella popolazione generale a basso rischio o non selezionata:

- l'ecografia nel terzo trimestre ha una buona performance nell'identificare feti con restrizione di crescita e feti grandi per l'epoca di gestazione e può identificare anomalie strutturali congenite non diagnosticate precedentemente;

- i dati a disposizione sono insufficienti per dimostrare se l'ecografia di routine nel III trimestre aumenti in maniera significativa la *detection rate* prenatale delle anomalie rispetto all'uso selezionato in una popolazione ad alto rischio;
- i dati della letteratura sono insufficienti per dimostrare se l'esecuzione dell'ecografia abbia o non abbia un effetto significativo sulla mortalità perinatale;
- tale effetto passa anche tramite l'applicazione di un intervento, generalmente non incluso o non specificato nei protocolli di studio sull'ecografia del III trimestre, e pertanto non dipende unicamente dall'esecuzione dell'ecografia;
- queste considerazioni sono applicabili anche agli esiti di morbidità perinatale;
- il valore clinico dell'ecografia di routine del III trimestre dovrebbe essere misurato non soltanto sull'effettiva riduzione degli esiti perinatali avversi, ma anche sulla capacità di aumentare la diagnosi prenatale di anomalie congenite, con i vantaggi che ne possono derivare per il nascituro e per la sua famiglia.

Domanda 4

Nella popolazione ad alto rischio e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 30-32 settimane *versus* nessuna ecografia è utile per migliorare l'esito della gravidanza?

Domanda 5

Nella popolazione ad alto rischio e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 34-36 settimane *versus* nessuna ecografia è utile per migliorare l'esito della gravidanza?

Raccomandazione 4-5

Si raccomanda l'esecuzione dell'ecografia nel terzo trimestre nella popolazione ad alto rischio.

Il panel sottolinea che non vi sono evidenze sufficienti relative al confronto tra l'ecografia a 30-32 *versus* 34-36 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

I dati della letteratura sono insufficienti per rispondere in modo disgiunto a PICO 4 e 5. Pertanto, i due PICO sono stati considerati insieme.

Le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2014) raccomandano che le pazienti con fattori di rischio ed un rischio complessivo di ritardo di crescita intrauterino più che doppio (*odds ratio* >2,0) rispetto a quello della popolazione generale siano inviate per una valutazione della biometria fetale e del Doppler dell'arteria ombelicale dalla 26-28 settimana di gestazione. Inoltre, le Linee Guida RCOG raccomandano la valutazione seriata della biometria fetale e della Doppler velocimetria ogni qual volta si riscontri una circonferenza addominale o una stima del peso fetale <10°centile o un rallentamento della crescita fetale.

La revisione sistematica e metanalisi pubblicata da Cochrane (Heazell et al., 2019) ha evidenziato come anche nella popolazione ad alto rischio la stima peso ecografica del feto è il *test* più accurato per identificare neonati piccoli per l'epoca gestazionale con *odds ratio* diagnostica di 21,3 (95% IC 13,1-34,5).

Sulla popolazione a rischio di macrosomia non raccomandino l'esecuzione di una ecografia nel terzo trimestre, una recente revisione sistematica e metanalisi (Smith, 2021) ri-

porta che il sospetto di una macrosomia fetale all'esame ecografico (stima peso >4.000 g o >90°centile) è fortemente predittiva del rischio di partorire un neonato con peso alla nascita >4.000 g o >90°centile; *odds ratio* diagnostico 17,11 [95% IC 13,32-21,96].

L'analisi secondaria di uno studio randomizzato sull'ecografia selettiva vs *screening* ecografico universale nelle donne nullipare (Sovio et al., 2018) ha mostrato che nei feti LGA l'ecografia condotta a 36 settimane, combinata con la valutazione del trend di crescita della circonferenza addominale, ha un valore predittivo positivo per la macrosomia alla nascita. Tale valutazione inoltre consente di identificare i feti più a rischio di complicanze associate.

Attualmente non vi sono dati in letteratura a supporto di un maggior valore predittivo dell'ecografia a 30-32 o 34-36 settimane nei confronti delle anomalie strutturali fetali nella popolazione ad alto rischio di problematiche di crescita.

Le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2014) evidenziano che la valutazione della biometria nei feti a rischio di restrizione di crescita sia in grado di identificare i casi più a rischio di complicanze perinatali. In particolare, la costruzione di una curva di crescita individuale derivante da valutazioni seriate della biometria fetale consente di individuare con maggior sensibilità i casi più a rischio di esito perinatale avverso.

Domanda 6

Nelle donne con sospetta localizzazione anomala della placenta, l'ecografia transvaginale è superiore all'ecografia transaddominale a migliorare gli esiti clinici?

Raccomandazione 6

Si raccomanda l'ecografia transvaginale per la diagnosi di placenta praevia o placenta bassa in quanto l'approccio transvaginale è superiore agli approcci transaddominale e transperineale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

L'ecografia transvaginale aumenta l'accuratezza della localizzazione placentare, soprattutto quando la placenta è posteriore o se l'ecografia transaddominale è limitata da obesità materna o dalla presenza di fibromi uterini. Le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2019a) citano lo studio di Sherman S.J. e collaboratori poiché anche se piccolo (n=38) è l'unico studio randomizzato controllato che compara l'ecografia transaddominale a quella transvaginale e che supporta la sicurezza della procedura e la superiorità nella diagnosi, soprattutto quando la placenta è posteriore. L'ecografia transvaginale secondo le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists riclassifica il 26-60% delle placente diagnosticate come basse all'ecografia di *screening* del II trimestre. Nell'insieme l'ecografia transvaginale ha un'accuratezza elevata (valore predittivo positivo 93,3%, valore predittivo negativo 97,6% e frequenza di falsi negativi del 2,33%) per la diagnosi di placenta praevia in donne con sospetta placenta praevia all'ecografia transaddominale effettuata nel II o precocemente nel III trimestre con una sensibilità dell'87,5% ed una specificità del 98,8% (RCOG, 2019a).

Le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists citano anche uno studio prospettico di coorte su 59 donne con placenta praevia che copre l'orifizio cervicale interno in cui Ghi T. e collaboratori hanno dimostrato che il miglior *cut-off* per identificare le donne a rischio di emorragia che richiedono un taglio cesareo prima delle 34 settimane è una lunghezza della cervice inferiore o uguale a 31 mm (sensibilità 83,3%

e specificità 76,6%). Donne con una lunghezza cervicale inferiore o uguale a 31 mm hanno un rischio 16 volte più alto (OR 16,4; 95% IC 3,4-75,9) di essere sottoposte a taglio cesareo d'emergenza per emorragia massiva. Allo stesso modo lo studio prospettico di Zaitoun M.M., incluso nelle Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, ha dimostrato in 54 donne con placenta praevia che copre l'orifizio uterino interno che combinando una lunghezza cervicale <30 mm ed uno spessore del margine placentare inferiore >10 mm si ottengono una sensibilità dell'83,3% ed una specificità del 78,4%. Sono tuttavia necessari più studi prospettici che utilizzino una definizione standardizzata di spessore del margine placentare inferiore prima che questo segno possa essere utilizzato nella pratica clinica.

Donne con lunghezza cervicale <25 mm comparate a donne con lunghezza cervicale normale hanno un rischio relativo di 7,2 (95% IC 2,3-22,3) per emorragia massiva durante taglio cesareo per placenta praevia (RCOG, 2019a).

Ecografie transvaginali ripetute per la misurazione della lunghezza cervicale hanno mostrato che quando la lunghezza diminuisce rapidamente a 35 mm o meno sopra le 26 settimane vi è un rischio aumentato di parto cesareo pretermine dovuto ad emorragia massiva (RCOG, 2019a).

Studi di coorte con un basso rischio di bias hanno dimostrato che la lunghezza cervicale, misurata con l'ecografia transvaginale, è un fattore predittivo di sanguinamento antepartum, emorragia massiva al taglio cesareo e taglio cesareo d'emergenza in donne con placenta praevia. Inoltre, una cervice corta all'ecografia transvaginale effettuata prima delle 34 settimane aumenta il rischio di parto pretermine con taglio cesareo d'emergenza (RCOG, 2019a).

Domanda 7

Nelle donne con diagnosi ecografica di placenta praevia effettuata <36 settimane, l'ecografia transvaginale a 36 settimane *versus* no ecografia è utile a migliorare gli esiti clinici?

Raccomandazione 7

Nelle donne con placenta praevia (cioè con un margine placentare a meno di 20 mm dall'orifizio uterino interno) a 32 settimane di gestazione che rimangono asintomatiche, si raccomanda una ecografia transvaginale aggiuntiva a circa 36 settimane di gestazione per la discussione sulla modalità di parto.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Le raccomandazioni in merito alla modalità di parto non possono basarsi solo sull'ecografia ma devono basarsi sulla storia clinica e le preferenze della donna supplementate con i dati dell'ecografia transvaginale. Donne con un margine placentare a meno di 20 mm dall'orifizio uterino interno nel III trimestre hanno un rischio più alto di avere un taglio cesareo quando il margine placentare è spesso (>10 mm) e/o contiene il seno marginale o appare come una "spugna" all'ecografia. Questi segni aggiuntivi sono poco definiti e non ricercati nell'ecografia di routine durante la pratica clinica. Il parto può avvenire per via vaginale anche quando la distanza tra il margine placentare inferiore e l'orifizio uterino interno è compreso tra 10 e 20 mm a 36 settimane.

La probabilità di successo del parto vaginale quando il margine placentare è tra 10 e 20 mm dall'orifizio uterino interno varia da il 56% ed il 93%. Gli studi in questione sono piccoli, osservazionali e retrospettivi (RCOG, 2019a).

Domanda 8

Nelle donne con diagnosi di placenta praevia, lo studio ecografico mirato della placenta per valutazione del sospetto accretismo placentare (PAS) *versus* ecografia di routine è utile a migliorare gli esiti clinici?

Raccomandazione 8

Si raccomanda la valutazione prenatale dei casi a rischio di PAS (Placenta Accreta Spectrum) in un Centro di riferimento per pianificare la gestione clinica ed il parto e ridurre la morbidità e la mortalità materna.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Negli anni sono state riportate numerose tecniche di *imaging* ecografico, tra cui *imaging* in scala di grigi e *imaging* color Doppler (CDI) e/o ecografia power Doppler tridimensionale.

In una revisione sistematica e una metanalisi di 23 studi ecografici comprendenti 3.707 gravidanze a rischio di placenta accreta, citata dalle Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, D'Antonio F. e collaboratori hanno rilevato che le prestazioni complessive dell'ecografia, quando eseguite da operatori qualificati erano molto buone con una sensibilità del 90,72% (95% IC 87,2-93,6), specificità del 96,94% (95% IC 96,3-97,5) e *Odds Ratio* (OR) diagnostico di 98,59 (95% IC 48,8-199,0) (RCOG, 2019a).

Tra i diversi segni ecografici, l'anomalia dell'interfaccia utero-vescica aveva la migliore specificità del 99,75% (95% IC 99,5-99,9) per la previsione della placenta accreta. La vascolarizzazione anormale con CDI aveva la migliore accuratezza predittiva con una sensibilità di 90,74% (95% IC 85,2-94,7), specificità dell'87,68% (95% IC 84,6-90,4) e OR diagnostico di 69,02 (RCOG, 2019a).

Secondo le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists che riportano una revisione sistematica ed una metanalisi dei segni ecografici standardizzati effettuata da Jauniaux (2019a) e collaboratori nelle donne che presentano placenta praevia e anamnesi di precedente taglio cesareo, le prestazioni degli ultrasuoni per la rilevazione prenatale dello spettro della placenta accreta (PAS) sono ancora più elevate negli studi prospettici con una sensibilità del 97,0% (95% IC 93,0-99,0), specificità del 97,0% (95% IC 97,0-98,0) e OR diagnostico di 228,5 (95% IC 67,2-776,9). Le lacune placentari che conferiscono alla placenta un aspetto "mangiato dalle tarme" nelle immagini in scala di grigi e la maggiore vascolarizzazione del letto placentare con grandi vasi afferenti che entrano nelle lacune sono i segni ecografici più comuni associati allo spettro dell'accrescimento placentare (RCOG, 2019a).

Secondo le Linee Guida della Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada in donne con placenta praevia e fattori di rischio per PAS (Placenta Accreta Spectrum) l'accuratezza diagnostica dell'ecografia per la diagnosi di PAS è riportata come: sensibilità 90,7% (intervallo di confidenza 95% (IC) 87,2-93,6), specificità 96,9% (95% IC 96,3-97,5). L'ecografia può essere utilizzata per lo *screening* e la diagnosi di PAS in gravidanze con placenta praevia anteriore. L'efficacia degli ultrasuoni in questo contesto dipende dalla consapevolezza dei fattori di rischio clinici, dalla qualità delle immagini, dall'esperienza dell'operatore, dall'età gestazionale, dalle modalità di *imaging* e da un adeguato riempimento della vescica.

Donne in gravidanza con fattori di rischio clinici per disturbo dello spettro della placenta accreta e placenta praevia anteriore all'ecografia di *screening* del II trimestre devono essere inviate ad un esame di secondo livello per diagnosticare o escludere questo disturbo. Il disturbo dello spettro della placenta accreta è un disturbo potenzialmente pericoloso per la vita che richiede cure interdisciplinari in Centri di riferimento per ottenere i risultati più sicuri per madre e neonato.

Secondo un documento congiunto dell'American College of Obstetricians and Gynecologists e della Society for Maternal-Fetal Medicine la diagnosi prenatale dello spettro della placenta accreta è desiderabile perché i risultati sono ottimizzati quando il parto avviene in una struttura di assistenza materna di 2° livello prima dell'inizio del travaglio o del sanguinamento ed evitando la rottura della placenta. La modalità diagnostica primaria per la diagnosi prenatale è l'ecografia ostetrica. Sebbene la visualizzazione dei segni ecografici di PAS possa essere utile nella diagnosi, nessuno dei segni (o combinazioni di segni) associate allo spettro della placenta accreta predice in modo affidabile la profondità dell'invasione o il tipo di spettro della placenta accreta. L'assenza di reperti ecografici non preclude una diagnosi di PAS; quindi, i fattori di rischio clinico rimangono ugualmente importanti come predittori di PAS (ACOG-SMFM, 2018).

La revisione sistematica e metanalisi di Buca D e collaboratori (Buca, 2018) include 13 studi e 971 gravidanze affette da PAS; di questi, il 53,0% (95% IC 50,8-57,3; 514/971) è stato diagnosticato in epoca prenatale mediante ecografia o risonanza magnetica, mentre il 47,0% (95% IC 44,8-51,3; 457/971) è stato rilevato al momento del parto. La prevalenza della placenta praevia era del 91,4% (95% IC 83,4-96,9; $I^2=82\%$) nel gruppo con PAS rilevato in epoca prenatale, mentre era del 57,9% (95% IC 39,0-75,6; $I^2=90,4\%$) nel gruppo con una diagnosi intrapartum, con un OR di 12,0 (95% IC 5,9-24,6; $I^2=51\%$).

Le donne con diagnosi prenatale di PAS hanno avuto una minore perdita di sangue durante l'intervento chirurgico (differenza media (MD) -0,87L; 95% IC da -1,5 a -0,23L; $p=0,008$). Allo stesso modo, le unità di emazie concentrate (MD -1,45; 95% IC da -2,9 a -0,04; $p=0,04$) e plasma fresco congelato (MD -1,73; 95% IC da -3,3 a -0,2; $p=0,03$) sono state trasfuse meno nelle donne con diagnosi prenatale di PAS rispetto a quelle con diagnosi intrapartum, mentre non c'era differenza nel numero di unità di piastrine trasfuse durante l'intervento chirurgico tra i due gruppi di studio. Il rischio di ricovero in terapia intensiva e la durata mediana della degenza in ospedale (MD 0,77; 95% IC da -0,40 a 1,94; $p=0,20$) e in terapia intensiva (MD -0,70 95% IC da -2,32 a 0,92; $p=0,4$) non erano differenti tra le donne con una diagnosi prenatale e quelle con una diagnosi intrapartum di PAS.

L'ecografia è molto accurata quando effettuata da operatori esperti in donne a rischio con pregresso taglio cesareo e placenta anteriore bassa o praevia (RCOG, 2014; SOGC, 2019; ACOG-SMFM, 2018).

I risultati di una revisione sistematica della letteratura (Buca, Liberati, Calì, 2018) mostrano che la diagnosi prenatale di PAS è associata a una ridotta morbidità emorragica rispetto alla diagnosi al parto. Le donne con diagnosi prenatale di PAS presentavano una perdita di sangue media inferiore e meno unità di emazie concentrate e plasma fresco congelato trasfuse rispetto ai controlli, suggerendo un effetto benefico dell'*imaging* prenatale sull'esito materno nei casi affetti da PAS.

La stessa revisione sistematica (Buca, Liberati, Calì, 2018) mostra che il rischio di ricovero in terapia intensiva e la durata mediana della degenza in ospedale e in terapia intensiva non sono differenti tra le donne con una diagnosi prenatale e quelle con una diagnosi intrapartum di PAS.

Domanda 9

Nelle gravidanze che presentano un rischio di vasa praevia (pregressa diagnosi di placenta praevia o cordone ombelicale con inserzione velamentosa, ecc.), la ricerca ecografica mirata dei vasa praevia *versus* ecografia di routine è utile a migliorare gli esiti clinici?

Raccomandazione 9

Non ci sono prove sufficienti per supportare lo *screening* universale per vasa praevia al momento dell'ecografia di routine nella popolazione generale.

Il panel sottolinea che sebbene sia stata studiata la valutazione ecografica mirata delle gravidanze a più alto rischio di vasa praevia, l'equilibrio tra beneficio e danno rimane indeterminato e sono necessarie ulteriori ricerche in questo settore.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La ricerca mirata di vasa praevia al momento nell'ecografia di *screening* del II trimestre ha un'elevata accuratezza diagnostica con un basso tasso di falsi positivi. Una combinazione di ecografia color Doppler (CDI) sia transaddominale che transvaginale fornisce la migliore accuratezza diagnostica per i vasa praevia. La sopravvivenza neonatale è del 97% nelle donne che hanno ricevuto diagnosi prenatale di vasa praevia e del 44% nei casi non diagnosticati prima del parto. Le probabilità di trasfusione neonatale di sangue sono rispettivamente il 3,4% nei casi diagnosticati prima del parto ed il 58,5% nei casi non diagnosticati. Tuttavia, non ci sono prove sufficienti per supportare lo *screening* universale per i vasa praevia in gravidanza nella popolazione generale (SOGC, 2019).

Nel complesso, la raccomandazione del NSC (Comitato Nazionale per lo *Screening*) del Regno Unito sullo *screening* per i vasa praevia è che lo *screening* per l'inserzione velamentosa del cordone come mezzo per identificare i vasa praevia non dovrebbe essere implementato. Inoltre, a causa del numero limitato di studi prospettici, non è possibile valutare i benefici e i rischi dello *screening* universale al di là di un approccio più limitato, o mirato, per identificare vasa praevia nei gruppi a rischio attualmente identificati, come le donne con una placenta bassa durante l'esame ecografico di *screening* a metà gravidanza. Una revisione sistematica del 2016 effettuata da Ruiter L. e collaboratori e citata dalle Linee Guida del Royal College of Obstetricians (2019b) and Gynaecologists ha valutato l'incidenza e dei fattori di rischio di vasa praevia, includendo 13 studi (due studi di coorte prospettici, 10 studi di coorte retrospettivi e uno studio caso-controllo) e 569.410 donne ha rilevato che l'83% dei 325 casi esaminati aveva uno o più fattori di rischio, tra cui placenta praevia, placenta bilobata, lobi placentari succenturati, concepimento mediante tecnologia di riproduzione assistita e inserzione velamentosa del cordone (RCOG, 2019b).

BIBLIOGRAFIA

- ACOG, SMFM, (2018). Placenta Accreta Spectrum. Obstetric Care Consensus #7. Obstet Gynecol 132(6):e259-e275. doi: 10.1097/AOG.0000000000002983.
- Al-Hafez, L., Chauhan, S.P., Riegel, M. et al., (2020). Routine third-trimester ultrasound in low-risk pregnancies and perinatal death: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2(4), 100242. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100242. Epub 2020 Oct 3. PMID: 33345941.
- Bricker, L., Medley, N., Pratt, J.J., (2015). Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). Cochrane Database Syst Rev. (6), Cd001451.

- Buca, D., Liberati, M., Calì, G., (2018). Influence of prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta on maternal *outcome*: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 52(3), 304-309. doi: 10.1002/uog.19070. Epub 2018 Jul 29. PMID: 29660186.
- Caradeux, J., Martinez-Portilla, R.J., Peguero, A. et al., (2019). Diagnostic performance of third-trimester ultrasound for the prediction of late-onset fetal growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 220(5), 449-459.e19. doi: 10.1016/j.ajog.2018.09.043. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30633918.
- Drukker, L., Bradburn, E., Rodriguez, G.B. et al., (2021). How often do we identify fetal abnormalities during routine third-trimester ultrasound? A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 128(2), 259-69.
- EUROCAT (European network of population-based registry for the epidemiological surveillance of congenital anomalies). Prenatal *detection rates* charts and tables. [Updated data including birth year 2019 - last update: 28/05/2021]. EUROCAT. [online]. [Consultato il 14 gennaio 2021]. Disponibile da: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis_en
- Gagnon, R., (2017). No. 231-Guidelines for the Management of Vasa Previa. *J Obstet Gynaecol Can.* 39(10), e415-e421. doi: 10.1016/j.jogc.2017.08.016. PMID: 28935064.
- Heazell, A.E., Hayes, D.J., Whitworth, M. et al., (2019). Biochemical *tests* of placental function *versus* ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 5(5), CD012245. doi: 10.1002/14651858.CD012245.pub2. PMID: 31087568; PMCID: PMC6515632.
- Hobson, S.R., Kingdom, J.C., Murji, A. et al., (2019). SOGC No. 383-*Screening*, Diagnosis, and Management of Placenta Accreta Spectrum Disorders. *J Obstet Gynaecol Can.* 41(7), 1035-1049. doi: 10.1016/j.jogc.2018.12.004. PMID: 31227057.
- Jauniaux, E., Alfirevic, Z., Bhide, A.G. et al., (2019a). RCOG Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG.* 126(1), e1-e48. doi: 10.1111/1471-0528.15306. Epub 2018 Sep 27.
- Jauniaux, E., Alfirevic, Z., Bhide, A.G. et al., (2019b). RCOG Vasa Praevia: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27b. *BJOG.* 126(1), e49-e61. doi: 10.1111/1471-0528.15307. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30260094.
- Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., (2021). FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for *screening*, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 152(Suppl. 1), 3-57.
- Moraitis, A., Shreeve, N., Sovio, U. et al., (2020). Universal third-trimester ultrasonic *screening* using fetal macrosomia in the Universal third-trimester ultrasonic *screening* using fetal macrosomia in the prediction of adverse perinatal *outcome*: A systematic review and meta-analysis of diagnostic *test* accuracy. *PLoS Med.* Oct 13. 17(10), e1003190.
- RCOG, (2014). The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus Green-top Guideline No. 31 [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf
- Smith, G.C.S., (2021). A critical review of the Cochrane meta-analysis of routine late-pregnancy ultrasound. *BJOG Jan.* 128(2), 207-213.
- Sovio, U., Moraitis, A.A., Wong, H.S. et al., (2018). Universal vs selective ultrasonography to screen for large-for-gestational-age infants and associated morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 51, 783-91. doi: 10.1002/uog.17491 SP 36
- Vayssière, C., Sentilhes, L., Ego, A. et al., (2015). Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 193, 10-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26207980.

4. ECOGRAFIA NELLA GRAVIDANZA GEMELLARE

Introduzione

La gravidanza gemellare, intesa come una gestazione con la contemporanea presenza di due feti, si verifica in circa l'1-2% delle gravidanze e presenta un maggior rischio di complicanze materne, di mortalità e morbidità perinatale rispetto alla singola. Il parto pretermine, che ha luogo in più del 50% di tali gravidanze, è uno dei principali responsabili dei maggiori rischi, ma non è l'unico: la restrizione di crescita e le anomalie congenite sono complicanze fetali più frequenti in queste gravidanze, analogamente ad alcune patologie materne come i disturbi ipertensivi e gli eventi emorragici. La placentazione moncoriale, con le sue peculiarità (placenta unica, anastomosi vascolari), è inoltre responsabile della possibile comparsa di condizioni esclusive di queste gravidanze come la sindrome da trasfusione feto-fetale, la sequenza TRAP e le sequele nel feto superstite dopo morte in utero di un gemello.

Complicanze aggiuntive, come l'attorcigliamento dei cordoni ombelicali fetali, si possono osservare nella gravidanza moncoriale monoamniotica, che presenta una mortalità ancora più elevata.

In considerazione dell'aumentato rischio di complicanze, le donne con gravidanza gemellare richiedono un monitoraggio frequente. L'ecografia ha un ruolo prognostico importante, sin dal primo trimestre di gravidanza, nel definire la corionicità, l'amnioticità e la corretta datazione; costituisce inoltre un potenziale mezzo di *screening* e di diagnosi di alcune complicanze come la restrizione di crescita, le anomalie congenite e la sindrome da trasfusione feto-fetale nelle gravidanze moncoriali.

Raccomandazioni

Domanda 1

Quali sono le misure ecografiche ottimali per la datazione nelle gravidanze gemellari?

Domanda specifica: Le misure (Crown-rump lenght, diametro biparietale, circonferenza cranica) e le curve biometriche usate per la datazione delle gravidanze singole sono efficaci anche nelle gravidanze gemellari o vi sono errori sistematici utilizzando queste curve?

Domanda 1bis

Quali sono le misure ecografiche ottimali per la datazione nelle gravidanze gemellari?

Domanda specifica: La datazione della gravidanza sulla base del feto più grande è più utile rispetto a quella sulla base del feto più piccolo?

Raccomandazione 1 e 1bis

Nel primo trimestre, deve essere offerta un'ecografia per la datazione.

Nelle gravidanze con concepimento spontaneo, per datare la gravidanza, in caso di CRL discordanti la datazione va fatta riferendosi al gemello con CRL maggiore.

In caso di gravidanze che derivano da fecondazione in vitro, per la datazione devono essere utilizzati la data del prelievo ovocitario o la data del transfer e l'età dell'embrione al transfer.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Accuratezza della datazione

Le Linee Guida NICE del 2019 fanno riferimento all'analisi dei dati e alle raccomandazioni fatte nella precedente versione del 2011; tutti gli studi presi in considerazione mostrano una bassa o molto bassa evidenza. Le Linee Guida NICE e ISUOG danno indicazione ad utilizzare il CRL (crown-rump lenght) tra 45 mm e 84 mm per la datazione dell'embrione (11 settimane e 0 giorni e 13 settimane e 6 giorni). Le Linee Guida ISUOG suggeriscono l'uso della circonferenza cranica dopo le 14 settimane o al di sopra di 84 mm di CRL, come per le gravidanze singole. Le Linee Guida SOGC del 2017 suggeriscono di utilizzare una combinazione di parametri, piuttosto che un singolo parametro, per confermare la datazione dopo il primo trimestre.

La letteratura analizzata dal NICE riguardo l'accuratezza delle misurazioni delle gravidanze singole, quando applicate alle gravidanze gemellari, non ha evidenziato differenze statisticamente significative nelle dimensioni tra gravidanze gemellari e singole utilizzando il CRL (evidenza di qualità molto bassa) o il diametro biparietale (evidenza di bassa qualità). Non c'era alcuna differenza statisticamente significativa nella datazione in base al giorno del prelievo degli ovociti tra gravidanze gemellari e singole (evidenza di bassa qualità). Allo stesso modo, non c'erano prove che suggerissero che qualsiasi misurazione fetale specifica in gravidanze gemellari fosse più efficace di un'altra nella stima dell'età gestazionale. Inoltre, dall'analisi effettuata non vi è sufficiente evidenza per raccomandare l'uso di curve specifiche per le gravidanze gemellari.

Per quanto riguarda il feto da utilizzare per la stima dell'età gestazionale nelle gravidanze gemellari, secondo il NICE, utilizzare il gemello più piccolo potrebbe portare a una sottostima dell'età gestazionale. Le Linee Guida ISUOG prendono in considerazione anche altri studi che consigliano di ridatare o sul CRL del più piccolo o sulla media dei CRL, ma concludono che la comune pratica è utilizzare il CRL del più grande. Utilizzare il CRL del più piccolo per datare può dare una falsa sicurezza.

Le Linee Guida ISUOG affermano che le gravidanze da IVF devono essere datate utilizzando la data del prelievo ovocitario o l'età dell'embrione dalla fecondazione.

Morbilità perinatale

L'accuratezza diagnostica dell'epoca gestazionale è da considerarsi un parametro indiretto fondamentale per prevedere, identificare e gestire le potenziali complicanze delle gravidanze gemellari.

Identificazione corretta di restrizione di crescita

Secondo il NICE non sono disponibili prove per la previsione della restrizione della crescita fetale né l'uso delle misure feto più piccolo nelle gravidanze gemellari con potenziale di crescita ridotto porta a questo errore nella pratica clinica (Evidenza molto bassa).

Nessuna prova era disponibile per la previsione di altre complicanze delle gravidanze gemellari o anomalie congenite.

Pianificazione del parto o di interventi all'epoca gestazionale appropriata

Le gravidanze gemellari sono ad alto rischio di parto pretermine. L'accuratezza della stima dell'epoca gestazionale è fondamentale perché rappresenta la base per il management di tali gravidanze, delle loro complicanze e per la pianificazione del parto.

Domanda 2

Nelle gravidanze gemellari l'ecografia per determinare la corionicità e la amnionicità è utile per la salute del feto e della madre?

Raccomandazione 2

Durante il primo trimestre di gravidanza deve essere offerta a tutte le donne con gravidanza gemellare un'ecografia per determinare la corionicità e l'amnionicità.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

I rischi della gravidanza, la gestione clinica e gli esiti successivi differiscono in maniera significativa sulla base della corionicità e amnionicità. Pertanto, la determinazione precoce della corionicità e amnionicità sono fondamentali nella gestione delle gravidanze gemellari e sono prese in considerazione in tutte le più recenti Linee Guida.

La corionicità va refertata e documentata con immagini adeguate.

La corionicità quando viene effettuata tra le 11+0 e le 13+6 settimane di amenorrea dovrebbe essere determinata utilizzando:

- lo spessore delle membrane nel sito di inserzione delle membrane amniotiche a livello placentare;
- identificando il "T-sign" o "Lambda-sign";
- identificando il numero di masse placentari.

Nelle pazienti che eseguono il primo controllo ecografico dopo le 14 settimane di gestazione, la corionicità dovrebbe essere determinata usando gli stessi segni ecografici del primo trimestre, in particolare contando gli strati delle membrane amniotiche e annotando la presenza o meno di discordanza del sesso fetale.

Se non è possibile determinare la corionicità o l'amnionicità mediante una valutazione ecografica transaddominale (ad esempio per BMI elevato o utero retroverso), si consiglia una valutazione ecografica transvaginale. Se nonostante l'ecografia transvaginale non è possibile determinare la corionicità, dovrebbe essere richiesta una seconda opinione da un Centro di riferimento terziario. Se anche il Centro di terzo livello è incerto per quanto riguarda la corionicità, è più sicuro classificare la gravidanza come monooriale e programmare un adeguato follow-up.

Nel momento in cui viene determinata la corionicità deve essere determinata e documentata anche l'amnionicità. In caso di dubbio, l'assenza della membrana amniotica tra i due feti è più facilmente valutabile nel primo trimestre mediante l'ecografia transvaginale.

Le Linee Guida del NICE del 2019, in merito alla determinazione della corionicità, confermano come valide le raccomandazioni già fatte nel 2011. In particolare, le Linee Guida si sono poste l'obiettivo di valutare la modalità ottimale per determinare la corionicità sulla base della accuratezza diagnostica (sensibilità, specificità, likelihood ratio positivo e negativo) dello spessore della membrana, del numero degli strati della membrana, del numero dei siti placentari, del lambda/T sign e della valutazione composita basata su diversi parametri ecografici, a diverse epoche gestazionali. Sulla base degli studi analizzati, la sensibilità e specificità dei parametri ecografici utilizzati sono generalmente elevate, soprattutto nel caso in cui siano valutati in associazione tra loro. Gli autori consigliano l'esecuzione dell'esame nel primo trimestre perché più semplice e permette di stratificare precocemente i rischi della gravidanza sulla base della corionicità. Le gravidanze monooriali hanno infatti un maggior rischio di complicanze (incluse la sindrome da trasfusione feto-fetale, i disturbi della crescita fetale, le anomalie strutturali) e di morte perinatale rispetto alle bicoriali. Il vantaggio di identificare correttamente le gravidanze monooriali (vere positive) permette di sottoporle a maggior sorveglianza, adeguato counsel-

ling sui rischi e una gestione appropriata. L'identificazione delle gravidanze bicoriali (veri negativi) permette di evitare controlli e interventi non necessari; i falsi positivi sono infatti sottoposti a monitoraggio e ansia materna evitabili. I falsi negativi sono quelli maggiormente penalizzati per un monitoraggio inadeguato e il rischio di non identificare serie complicazioni. Nel 2019 è stata aggiunta alle raccomandazioni (senza revisione dell'evidenze) la diagnosi di amnioticità, perché la monoamnioticità è da considerarsi una complicanza aggiuntiva che necessita di una gestione informata e dedicata.

Nelle Linee Guida ISUOG nel 2016, del RCOG del 2016 e del RANZCOG del 2017 si ritrovano le medesime raccomandazioni fatte dal NICE.

Un'altra caratteristica citata dalle Linee Guida ISUOG, che può essere utile per la valutazione dell'amnioticità, è la ricerca del *cord-entanglement* che è quasi universalmente presente nella gravidanza gemellare monocoriale monoamniotica (MCMA), usando l'ecografia Doppler a onde pulsate.

In maniera analoga, le Linee Guida SOGC del 2017 sottolineano come la determinazione precoce, nel I trimestre, della corionicità e amnioticità sia fondamentale nella gestione prenatale delle gravidanze gemellari. La gestione delle anomalie strutturali, lo *screening* per le anomalie cromosomiche e l'identificazione delle aneuploidie, la determinazione dell'eziologia alla base della discordanza della crescita fetale e/o del volume del liquido amniotico e la diagnosi precoce della sindrome da trasfusione fetto-fetale dipendono tutte dalla corionicità. L'alta mortalità e morbilità nelle gravidanze MCMA è ben documentata in letteratura, e una diagnosi precoce e un monitoraggio intensivo potrebbero determinare un miglioramento dell'esito della gravidanza. Vengono distinti criteri ecografici da utilizzare prima delle 10 settimane (numero dei sacchi gestazionali, numero dei sacchi amniotici nella cavità coriale, numero dei sacchi vitellini) e dopo quest'epoca gestazionale (sesso discordante, numero delle masse placentari, presenza o assenza di "lambda sign" e caratteristiche della membrana di separazione tra i gemelli). Nel caso di mancata visualizzazione della membrana, si deve escludere anche la condizione di gemello stuck per oligoidramnios o la mancata visualizzazione, nonostante la sua presenza; in questi casi la presenza del "cord entanglement" o la mancata visualizzazione della membrana tra le inserzioni del cordone possono essere utili per diagnosticare la monoamnioticità. Anche l'uso della sonda transvaginale deve essere preso in considerazione nei casi dubbi.

L'accuratezza della diagnosi di corionicità risulta maggiore prima delle 14 settimane; nel II trimestre il "lambda sign" può non essere più visibile e l'uso di parametri ecografici multipli sembra aumentare la sensibilità e specificità dello strumento ecografico nella diagnosi di corionicità.

Domanda 3

Qual è la strategia di *screening* ottimale per identificare la sindrome da trasfusione fetto-fetale nelle gravidanze gemellari monocoriali?

Raccomandazione 3

Non è raccomandata alcuna procedura di *screening* nelle gravidanze gemellari monocoriali nel primo trimestre per identificare la TTTS.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 3bis

Nelle gravidanze gemellari monocoriali è raccomandata la misurazione periodica ad intervalli regolari, ogni circa 15 giorni, della massima falda di liquido amniotico nel secondo e terzo trimestre.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Screening nel I trimestre

La gravidanza moncoriale è circa il 20-25% delle gemellari. Di queste circa il 10-15% sono complicate dalla trasfusione feto-fetale. L'*outcome* associato è severo, con il 60-90% di gravidanze che esitano in morte perinatale o disabilità.

La diagnosi tempestiva, la stadiazione e la terapia con laser ablazione migliorano significativamente l'*outcome*, con 70-85% di almeno un neonato vivo ed una bassa incidenza di disabilità neurocomportamentale.

Nelle Linee Guida NICE i seguenti parametri sono stati studiati per lo *screening* nel primo trimestre per lo sviluppo della trasfusione feto-fetale secondo la classificazione di Quintero.

- Rapporto tra le translucenze nicali (NT) dei due gemelli: 1 studio con 99 pazienti, nessuna associazione significativa;
- rapporto tra CRL dei due gemelli: 1 studio con 99 pazienti, nessuna associazione significativa;
- dotto venoso anomalo almeno in un feto: 1 studio con 99 pazienti, associazione significativa;
- NT >95°percentile: 7 studi con 689 pazienti, bassa sensibilità ed alta specificità;
- discordanza di NT >31%: uno studio con 89 pazienti AUC <70, debole capacità di *screening*;
- discordanza di NT >20%: 5 studi, 938 pazienti, bassa accuratezza (sens. 53%, spec. 69%);
- discordanza di NT >0,6 mm: uno studio con 99 pazienti, bassa sensibilità (50%) ed alta specificità (92%);
- discordanza di CRL >20%: uno studio con 177 pazienti, molto bassa capacità di *screening*;
- discordanza di CRL >12%: uno studio con 200 pazienti, bassa accuratezza;
- discordanza di liquido amniotico: uno studio con 200 pazienti, bassa sensibilità (22%) ed alta specificità (96%);
- dotto venoso con reverse: uno studio di bassa qualità di evidenze con 179 pazienti, bassa sensibilità (38%) ed alta specificità (85%), uno studio con qualità molto bassa di evidenze con 99 pazienti riporta una moderata accuratezza;
- folding delle membrane: uno studio con evidenze di bassa qualità di 187 pazienti, bassa sensibilità ed alta specificità.

Screening nel secondo trimestre

Nelle Linee Guida NICE i seguenti parametri sono stati studiati per lo *screening* nel secondo trimestre per lo sviluppo della trasfusione feto-fetale secondo la classificazione di Quintero.

- Discordanza di circonferenza addominale >20%: uno studio con evidenza di qualità molto bassa di 177 pazienti, poca capacità di *screening*;
- discordanza di circonferenza cranica >20%: uno studio con evidenza di qualità molto bassa di 177 pazienti, poca capacità di *screening*;
- discordanza di lunghezza del femore >20%: uno studio con evidenza di qualità molto bassa di 177 pazienti, poca capacità di *screening*;
- discordanza di peso fetale >20%: uno studio con evidenza di qualità molto bassa di 177 pazienti, poca capacità di *screening*.

Monitoraggio diagnostico nel secondo e terzo trimestre

È consigliato aumentare la frequenza dei controlli nel II e III trimestre, almeno una volta a settimana, nel caso ci sia una discordanza di liquido di 4 cm o maggiore tra i due sacchi amniotici, includendo la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale.

È indicato riferire la paziente ad un Centro di riferimento nel caso la tasca massima di liquido sia <2 cm e >8 cm prima di 20 settimane o >10 cm dopo 20 settimane nell'altro sacco.

Esistono poche evidenze sull'accuratezza dei *test* del secondo e terzo trimestre e solo uno studio riporta differenti parametri, ma con evidenza molto bassa.

È consenso di esperti che la quantità di liquido amniotico debba essere sufficientemente aumentata per potere percepire differenze agli ultrasuoni, e per tale motivo il parere è di eseguire una misurazione della massima falda di liquido amniotico con la membrana amniotica visibile, classificandolo secondo i criteri di Quintero per la definizione dello stadio 1, ogni quindici giorni dalle 16 settimane fino alla nascita. Nei casi in cui si rilevi una discordanza di crescita fetale ed una discrepanza di liquido amniotico, il monitoraggio è intensificato ed eseguito settimanalmente. Nei casi sospetti, la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale può dimostrare una deviazione di sangue da un feto all'altro.

Quando la massima falda di liquido amniotico raggiunge i valori soglia necessari per la diagnosi di TTT-S, la paziente dovrebbe essere inviata al Centro di riferimento per l'ulteriore management.

Domanda 4

Qual è il programma di *screening* ottimale per identificare la restrizione di crescita nelle gravidanze gemellari bicoriali?

Raccomandazione 4

Nelle gravidanze gemellari bicoriali si suggerisce un controllo periodico, della biometria fetale, della tasca massima di liquido amniotico e la valutazione della discordanza in peso fetale stimato a partire da 24 settimane.

Nota: Il panel ritiene che queste indicazioni debbano tenere conto della problematica relativa alle risorse sul territorio e sulla base di tali considerazioni propone che i controlli vengano eseguiti ogni 4-6 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazioni delle prove

Secondo le Linee Guida NICE e ISUOG nel primo trimestre non è consigliato eseguire *screening* per la restrizione di crescita nelle gravidanze gemellari perché la lunghezza vertice sacro e la translucenza nucale non sono predittori accurati di discordanza di crescita nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Non è inoltre indicata la palpazione addominale o la misurazione sinfisi-fondo perché non è una misura accurata per monitorare la crescita fetale.

Entrambe le Linee Guida (NICE e ISUOG) indicano di calcolare le misure della circonferenza cranica, circonferenza addominale e lunghezza del femore e di effettuare la valutazione del liquido amniotico tramite la misurazione della falda massima in entrambi i sacchi amniotici.

La discordanza in peso fetale stimato (PFS) deve essere calcolata utilizzando la seguente formula.

$$\frac{(\text{PFS gemello più grande} - \text{PFS più piccolo}) \times 100}{\text{PFS gemello più grande}}$$

Le curve di crescita utilizzate per il monitoraggio della crescita fetale nelle gravidanze gemellari sono in genere le stesse rispetto a quelle utilizzate nelle gravidanze singole nonostante nelle gravidanze gemellari. Tuttavia, nelle gravidanze gemellari, in particolare nel terzo trimestre, è più frequente osservare un rallentamento della crescita fetale. Pertanto, è stato suggerito l'utilizzo di curve di crescita specifiche per le gravidanze gemellari. Attualmente non c'è accordo sul loro utilizzo poiché non è stato chiarito se questo rallentamento sia dovuto o meno ad un certo grado di insufficienza placentare che richiederebbe un monitoraggio più stretto. Le Linee Guida FIGO del 2021 sulla restrizione di crescita intrauterina suggeriscono di utilizzare le curve di crescita per le gravidanze gemellari per evitare una sovradiagnosi di restrizione di crescita in questa popolazione con un incremento dell'uso di risorse e ansia materna, sebbene la forza della raccomandazione sia debole.

Nel caso di riscontro di discordanza in $\text{PFS} \geq 20\%$ e/o peso fetale stimato di almeno un gemello $< 10^{\circ}$ centile per età gestazionale nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza è opportuno incrementare l'intervallo tra i controlli ad almeno uno alla settimana.

L'invio ad un Centro di riferimento per la gestione delle gravidanze gemellari complicate da restrizione selettiva della crescita fetale è indicato nel caso in cui la discordanza in PFS sia $\geq 25\%$ e se il peso fetale stimato di uno o entrambi i gemelli sia $< 10^{\circ}$ percentile.

I dati presenti in letteratura si differenziano per alcuni aspetti sia riguardanti lo *screening* sia relativi al monitoraggio ecografico ottimale delle gravidanze con diagnosticata restrizione di crescita.

Secondo le Linee Guida ISUOG nelle gravidanze gemellari bicoriali un programma ottimale di *screening* prevede un controllo ecografico nel primo trimestre e poi a partire dalla 20^a settimana controlli ogni 4 settimane, mentre secondo il NICE la valutazione della crescita va iniziata dalle 24 settimane.

Le gravidanze bicoriali complicate devono essere monitorate più frequentemente a seconda della condizione e della severità.

Secondo le Linee Guida NICE un programma ottimale di *screening* prevede controlli ecografici a partire dalla 24^a settimana di gestazione valutando due o più parametri biometrici per il calcolo del peso fetale stimato e l'indice del liquido amniotico. Secondo il NICE iniziare prima della 24^a settimana determinerebbe costi aggiuntivi e potrebbe causare ansia materna e i benefici non risultano essere significativi per motivare tale condotta clinica. La valutazione del liquido amniotico deve essere eseguita tramite la misurazione della falda massima in entrambi i sacchi amniotici.

È importante monitorare la discordanza PFS ad intervalli non maggiori di 28 giorni tra un controllo e l'altro poiché tale intervallo presenta il miglior rapporto rischio/beneficio in termini di identificazione di restrizione di crescita fetale, aumento dell'ansia materna e costi aggiuntivi per il sistema sanitario.

Le Linee Guida SOGC suggeriscono che, sebbene non ci siano sufficienti evidenze per raccomandare uno specifico *screening* ecografico per le gravidanze gemellari bicoriali, sia consigliato iniziare controlli ecografici seriati ogni 3-4 settimane a partire dalla 18^a-22^a settimana. Secondo le medesime Linee Guida, la valutazione Doppler dell'arteria ombelicale può essere utile nel monitoraggio della crescita fetale di gravidanze multiple quando le complicanze interessano la circolazione placentare o la fisiologia dell'emodinamica fetale come nel caso della restrizione della crescita fetale. Tuttavia, non viene raccomandata la valutazione di routine del Doppler dell'arteria ombelicale in gravidanze gemellari non com-

plicate (a differenza delle Linee Guida ISUOG raccomandano la valutazione Doppler dell'arteria ombelicale ad ogni controllo a partire dalla 24^a-26^a settimana di epoca gestazionale), anche nelle gravidanze gemellari non complicate.

Mortalità perinatale e morbidità perinatale

Le gravidanze gemellari hanno un aumentato rischio di sviluppare complicanze e la mortalità perinatale e la morbidità perinatale sono aumentate pertanto, tutte le Linee Guida, sono concordi nel sostenere che sia necessario identificare un adeguato metodo di *screening* e monitoraggio ecografico al fine di poter individuare precocemente eventuali complicanze e per gestire in modo ottimale le gravidanze e migliorare gli *outcome* fetali e neonatali.

Un risultato falso negativo può aumentare il rischio di mortalità perinatale così come un risultato falso positivo può potenzialmente aumentare il rischio di morbidità perinatale secondaria ad una prematurità iatrogena.

Considerando la mortalità perinatale, la morbidità neonatale ed il rischio di parto pretermine associato alla restrizione di crescita fetale è considerato opportuno identificare questa condizione per poter poi monitorare le pazienti e ridurre il rischio di *outcome* avversi.

Non è stata individuata una soglia univoca per definire la discordanza di peso nelle gravidanze gemellari, dati di letteratura suggeriscono che l'*odds ratio* per la mortalità neonatale sia statisticamente significativa quando la discordanza è del 25% per il feto più piccolo e del 30% per il feto più grande.

Secondo le Linee Guida ISUOG una discordanza in PFS del 20% rappresenta la soglia sopra la quale sono aumentati i rischi di *outcome* avversi e se la discordanza in PFS è $\geq 25\%$ l'*hazard ratio* per il rischio di morte perinatale è 7,3.

Il SOGC suggerisce di considerare una discordanza di peso del 20% e, secondo le Linee Guida NICE, nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza è opportuno ridurre l'intervallo tra i controlli ad ed includere la valutazione Doppler dell'arteria ombelicale per ciascuno gemello in caso di discordanza in PFS fetale $\geq 20\%$ e/o peso fetale stimato di almeno un gemello < al 10°centile per età gestazionale.

Invio tempestivo ad un Centro di riferimento

Secondo le Linee Guida NICE l'invio ad un Centro di riferimento per la gestione delle gravidanze bicornali complicate da restrizione della crescita fetale è indicato nel caso in cui la discordanza in PFS $\geq 25\%$ e se il peso fetale stimato di uno o entrambi i gemelli è < al 10°percentile per epoca gestazionale poiché in questi casi il rischio di mortalità e morbidità perinatale è significativamente aumentato.

Le Linee Guida ISUOG pongono l'indicazione all'invio ad un Centro di riferimento di terzo livello se la discordanza in PFS sia $\geq$ del 25%.

Riduzione dell'ansia materna

È consigliato spiegare alle pazienti in modo empatico e professionale la gestione clinica della gravidanza ed i possibili *outcome* degli *screening* e dei *test* diagnostici per minimizzare eventuali reazioni ansiose e depressive. È consigliato offrire la possibilità a donne con gravidanze multiple di essere seguite da un *team* multidisciplinare che includa psicoterapeuti (solo se ne sentono la necessità).

Dai professionisti sanitari deve essere dato supporto emotivo alle pazienti e alla prima visita sarebbe consigliato proporre l'opportunità di poter dare consigli e discutere relativamente ad alcuni aspetti della gravidanza quali l'aumentato rischio, i sintomi e i segni del parto prematuro.

Domanda 4bis

Qual è il programma di *screening* ottimale per identificare la restrizione di crescita nelle gravidanze gemellari monocoriali?

Raccomandazione 4bis

Nelle gravidanze gemellari monocoriali non complicate si raccomanda di eseguire un programma di *screening* con controlli ecografici periodici ravvicinati, circa ogni 2 settimane, a partire dalla 16ª settimana con valutazione della biometria fetale, della tasca massima di liquido amniotico, della discordanza in peso fetale stimato ed il Doppler dell'arteria ombelicale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Secondo le Linee Guida NICE e ISUOG nel primo trimestre non è consigliato eseguire *screening* per la restrizione di crescita nelle gravidanze gemellari. Non è indicata la palpazione addominale o la misurazione sinfisi-fondo perché non è una misura accurata per monitorare la crescita fetale.

La biometria fetale deve essere calcolata in base alle misure della circonferenza cefalica, circonferenza addominale e lunghezza del femore. La valutazione del liquido amniotico deve essere eseguita tramite la misurazione della falda massima in entrambi i sacchi amniotici nelle gravidanze monocoriali biamniotiche.

Così come per le gravidanze gemellari bicoriali la discordanza in peso fetale stimato (PFS) con la seguente formula:

$$\frac{(\text{PFS gemello più grande} - \text{PFS più piccolo}) \times 100}{\text{PFS gemello più grande}}$$

Le curve di crescita usate per il monitoraggio della crescita fetale nelle gravidanze gemellari sono le stesse rispetto a quelle utilizzate nelle gravidanze singole nonostante nelle gravidanze gemellari, in particolare nel terzo trimestre, sia più frequente osservare un rallentamento della crescita fetale. Anche per le gravidanze gemellari monocoriali, le Linee Guida FIGO del 2021 sulla restrizione di crescita intrauterina suggeriscono di utilizzare le curve di crescita per le gravidanze gemellari per evitare una sovradiagnosi di restrizione di crescita in questa popolazione con un incremento dell'uso di risorse e ansia materna, sebbene la forza della raccomandazione sia debole.

Nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza è opportuno incrementare l'intervallo tra i controlli ad almeno uno alla settimana in caso di discordanza in PFS $\geq 20\%$ e/o peso fetale stimato di almeno un gemello $<$ al 10°percentile per età gestazionale.

L'invio ad un Centro di riferimento per la gestione delle gravidanze gemellari complicate da restrizione della crescita fetale è indicato nel caso in cui la discordanza in PFS sia $\geq 25\%$ e se il peso fetale stimato di uno o entrambi i gemelli sia $< 10^\circ$ percentile.

Mortalità perinatale e morbidità perinatale

Le gravidanze gemellari, in particolar modo le gravidanze monocoriali in cui i feti condividono la placenta, hanno un aumentato rischio di restrizione della crescita fetale, parto pretermine, preeclampsia e emorragia postpartum. La restrizione di crescita fetale è una specifica complicanza delle gravidanze monocoriali caratterizzate da una divisione del terri-

torio placentare sbilanciata tra i due feti, anastomosi intraplacentari, inserzione marginale o velamentosa del cordone e flussi feto-placentari alterati. Le gravidanze monocoriali hanno inoltre un maggior tasso di morte endouterina rispetto alle gravidanze bicoriali, in particolare durante il secondo trimestre, e hanno un maggior rischio di morbidità neurocognitive (fino a sette volte più alto nelle gravidanze monocoriali rispetto a quelle bicoriali) per coesistenti complicanze quali sindrome da trasfusione fetto-fetale (TTTS), sFGR e morte in utero.

Il monitoraggio ecografico è fondamentale per individuare pazienti ad altro rischio di complicanze e sebbene le evidenze siano limitate relativamente alla frequenza dei controlli ecografici si ritiene che nelle gravidanze monocoriali debbano essere più frequenti.

I dati presenti in letteratura si differenziano per alcuni aspetti riguardanti lo *screening* e il monitoraggio ecografico ottimale delle gravidanze con restrizione di crescita. Secondo le Linee Guida ISUOG nelle gravidanze gemellari monocoriali non complicate un programma di *screening* ottimale prevede controlli ogni 2 settimane a partire dalla 16ª settimana con valutazione della biometria fetale, l'indice di liquido amniotico, la discordanza in peso fetale stimato ed il Doppler dell'arteria ombelicale. La valutazione del liquido amniotico deve essere eseguita tramite la misurazione della falda massima in entrambi i sacchi amniotici nelle gravidanze monocoriali biamniotiche.

Secondo le Linee Guida NICE 2011, aggiornate nel 2019, un programma ottimale di *screening* prevede controlli ecografici a partire dalla 16ª settimana di gestazione ogni due settimane e si devono valutare due o più parametri biometrici per il calcolo del peso fetale stimato e l'indice del liquido amniotico. La valutazione del liquido amniotico deve essere eseguita tramite la misurazione della falda massima in entrambi i sacchi amniotici. È indicato ridurre l'intervallo tra i controlli ad almeno uno alla settimana in caso di:

- discordanza in PFS fetale $\geq 20\%$ e/o
- peso fetale stimato di almeno un gemello $<$ al 10° percentile per età gestazionale.

La discordanza in PFS è un fattore di rischio indipendente per *outcome* perinatali avversi associati ad un sostanziale aumento nella mortalità e morbidità perinatale per entrambi i gemelli.

Secondo le Linee Guida ISUOG una discordanza in PFS del 20% rappresenta la soglia sopra la quale sono aumentati i rischi di *outcome* avversi e se la discordanza in PFS è $\geq 25\%$ l'*hazard ratio* per il rischio di morte perinatale è 7,3.

Secondo il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG (2016) una discordanza in PFS $>$ del 20% individua la restrizione di crescita fetale selettiva.

In alcuni casi l'entità della discordanza di crescita è simile a quella delle gravidanze bicoriali ma la gestione di tale complicanza nelle gravidanze monocoriali è più complessa per la presenza di anastomosi placentari che mettono in comunicazioni le circolazioni dei gemelli.

Una discordanza di peso fetale significativa definita restrizione di crescita fetale selettiva è riscontrata nel 15% delle gravidanze monocoriali in assenza di sindrome da trasfusione fetto-fetale (TTTS) e nel 50% delle gravidanze complicate da TTTS.

Inizialmente un quadro di sFGR può essere messo in diagnosi differenziale con TTTS ma, nella restrizione di crescita isolata, il liquido amniotico potrà essere diminuito in un sacco amniotico e normale nell'altro a differenze della TTTS dove verranno riscontrati un quadro di polidramnios in un gemello e oligoidramnios nel secondo.

La classificazione di restrizione di crescita fetale nelle gravidanze monocoriali dipende dal pattern Doppler dell'arteria ombelicale, sulla base del quale è possibile distinguere i seguenti tipi di sFGR:

- Tipo I: flusso telediastolico presente,
- Tipo II: flusso telediastolico assente o invertito,
- Tipo III: pattern intermittente.

La valutazione Doppler dell'arteria ombelicale nelle gravidanze monocoriali complicate da restrizione di crescita fetale permette di classificarle, definirle e valutarne la prognosi e

potenziale morbidità. In particolare, i casi con diastole assente o reverse o pattern intermittente (TIPO II o III sono ad aumentato rischio di mortalità perinatale e morbidità).

sFGR di tipo I sono associati a *outcome* relativamente buoni (più del 90% di sopravvivenza perinatale), sFGR di tipo II hanno un maggior rischio (fino al 29%) di morte endouterina del feto più piccolo e/o parto prematuro.

sFGR di tipo III sono associate ad un 10-20% di rischio di morte endouterina improvvisa del feto più piccolo (nonostante tracciati cardiocografici regolari ore o giorni prima) e il 10-20% di rischio di danni neurologici nel gemello più grande.

Invio tempestivo ad un Centro di riferimento

L'invio ad un Centro di riferimento per la gestione delle gravidanze bicoriali complicate da restrizione di crescita fetale ritardo di crescita è indicato nel caso in cui la discordanza in PFS $\geq 25\%$ e se il peso fetale stimato di uno o entrambi i gemelli è $<$ al 10°percentile per epoca gestazionale poiché in questi casi il rischio di mortalità e morbidità perinatale è significativamente aumentato.

Secondo le Linee Guida ISUOG l'indicazione all'inizio ad un Centro di riferimento di terzo livello esiste quando la discordanza in PFS sia $\geq$ del 25%.

Secondo il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG 2016 Gravidanze gemellari monocoriali complicate da restrizione della crescita fetale (discordanza in PFS $>20\%$) devono essere inviate ad un Centro di riferimento con operatori esperti. I Centri di riferimento dovrebbero avere almeno due operatori esperti e più di 15 casi all'anno per massimizzare gli *outcome* perinatali e minimizzare la morbidità a lungo termine.

Riduzione dell'ansia materna

È consigliato spiegare alle pazienti in modo empatico e professionale la gestione clinica della gravidanza ed i possibili *outcome* degli *screening* e dei *test* diagnostici per minimizzare eventuali reazioni ansiose e depressive. È consigliato offrire la possibilità a donne con gravidanze multiple di essere seguite da un *team* multidisciplinare.

Poiché possono presentarsi caratteristiche complicate delle gravidanze monocoriali come la restrizione di crescita selettiva di un feto o la sindrome da trasfusione feto-fetale, riuscire a comunicare in modo esaustivo, empatico e professionale con la coppia è di fondamentale importanza per diminuire in loro le paure non necessarie e per far comprendere il ruolo centrale e la necessità di maggiori monitoraggi prenatali.

Dai professionisti sanitari deve essere dato supporto emotivo alle pazienti e alla prima visita sarebbe consigliato proporre l'opportunità di poter dare consigli e discutere relativamente ad alcuni aspetti della gravidanza quali l'aumentato rischio, i sintomi e i segni del parto prematuro.

Domanda 5

Qual è il programma di *screening* ottimale per identificare la twin anemia polycythemia sequence (TAPS) nelle gravidanze gemellari?

Raccomandazione 5

È raccomandata la precoce diagnosi di TAPS nelle gravidanze monocoriali già complicate da TTTS o da sIUGR, ovvero nei casi con un gemello con scompenso cardiaco, o polidramnios o alterazioni del Doppler in arteria ombelicale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Non è dimostrato che sia di beneficio uno *screening* per la TAPS nei gemelli monocoriali non altrimenti complicati, mentre è indicata tale valutazione nelle gravidanze monocoriali complicate.

La possibilità di ottenere adeguata diagnosi ed eventuale trattamento definisce come altamente raccomandato l'invio a Centri di riferimento.

Mortalità fetale-perinatale

La *Twin Anemia Polycythemia Sequence* (TAPS) è una complicanza il cui tasso di insorgenza spontanea riportato è 3-5% delle gravidanze gemellari monocoriali non complicate. La diagnosi si basa sul riscontro di una severa discrepanza di valori del picco di velocità sistolica in arteria cerebrale media, una metodica che ha limitata riproducibilità ed elevato tasso di falsi positivi nella diagnosi di anemia (17%). Pertanto, non può essere considerata per lo *screening* nei gemelli monocoriali. È invece altamente raccomandata la precoce diagnosi di TAPS nelle gravidanze monocoriali già complicate da TTTS o da sIUGR, ovvero nei casi di definizione della diagnosi per un gemello con scompenso cardiaco, o polidramnios o alterazioni del Doppler in arteria ombelicale.

Mortalità e morbidità neonatale (per anemia/policitemia)

Non è raccomandato lo *screening* per la TAPS in gravidanze non altrimenti complicate perché la metodica impiegata per porre diagnosi, ovvero la misurazione del picco di velocità sistolica in arteria cerebrale media, ha un tasso di falsi positivi del 17% e pertanto potrebbe determinare una prematurità iatrogena responsabile di mortalità e morbidità neonatale. Al contrario, nelle gravidanze già complicate da TTTS o da sIUGR, è altamente raccomandato lo *screening* per la TAPS perché il trattamento in utero o il parto pretermine possono rappresentare una modalità di prevenzione della morbidità e mortalità neonatale per anemia o policitemia.

Invio tempestivo ad un Centro di riferimento per management

Nel caso si sospetti la comparsa di TAPS, l'invio al Centro di riferimento è di beneficio in termini di riduzione della mortalità e della morbidità perinatale a fronte di uno svantaggio in termini economici o di trasferta in zone distanti dalla residenza. La possibilità di ottenere adeguata diagnosi ed eventuale trattamento definisce come altamente raccomandato l'invio a Centri di riferimento.

Domanda 6

Quando e come dovrebbe essere effettuato lo *screening* per identificare le anomalie strutturali nelle gravidanze gemellari?

Raccomandazione 6

Nelle gravidanze gemellari l'ecografia di *screening* finalizzata all'identificazione delle anomalie strutturali deve essere offerta con le stesse modalità e tempistiche delle gravidanze singole.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Anomalie strutturali sono più frequenti nelle gravidanze gemellari che nelle gravidanze singole e la gestione dei casi con discordanza per anomalia strutturale è più complessa. Il tasso di anomalie per feto nei gemelli dizigoti è probabilmente lo stesso delle gravidanze singole, mentre nei gemelli monocoriali è 2-3 volte più alto. In circa 1 su 25 gravidanze gemellari bicoriali, in 1 su 15 gravidanze gemellari monocoriali e 1 su 6 gravidanze gemellari monoamniotiche c'è un'anomalia congenita maggiore che tipicamente interessa un gemello. Una diagnosi tempestiva dà alla coppia e ai professionisti una maggiore scelta di opzioni per gestire la gravidanza: permette ai genitori di prepararsi alla nascita di un bam-

bino con un problema, ai professionisti di offrire l'opzione dell'interruzione di gravidanza, il trasferimento presso un Centro specializzato per la nascita e potenzialmente facilitata la terapia intrauterina.

L'esecuzione dell'ecografia di *screening* finalizzata all'individuazione delle anomalie strutturali nelle gravidanze gemellari viene raccomandata da tutte le principali Società scientifiche, anche se la qualità generale delle evidenze a favore dell'esecuzione dell'esame è bassa.

Le Linee Guida NICE 2011, aggiornate nel 2019, raccomandano di offrire l'ecografia di *screening* per le anomalie strutturali tra 18+0 e 20+6 settimane. Anche le Linee Guida della SOGC 2017 raccomandano di offrire un'ecografia dettagliata per lo *screening* delle malformazioni, preferibilmente tra 18 e 22 settimane, in tutte le gravidanze gemellari. Le Linee Guida ISUOG 2016 raccomandano che le gravidanze gemellari vengano valutate per la presenza di anomalie strutturali maggiori nel secondo trimestre di gravidanza e che l'esame dovrebbe essere eseguito a circa 20 settimane (18-22) da un operatore con esperienza. Le stesse Linee Guida suggeriscono di valutare la presenza di anomalie fetali anche nel primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la revisione dei lavori della letteratura pubblicata dal NICE 2011, aggiornate nel 2019, evidenzia che una strategia basata sull'ecografia del secondo o terzo trimestre ha una sensibilità e +LR maggiore rispetto alla combinazione di ecografia del secondo o terzo trimestre, ecografia del primo trimestre ed ecocardiografia fetale, a parità di specificità e -LR.

L'analisi della letteratura riguardante la valutazione dell'utilità dell'ecografia di *screening* finalizzata all'identificazioni delle anomalie strutturali evidenzia che questo tipo di esame è caratterizzato da:

- accuratezza diagnostica con elevata specificità e sensibilità moderata per rilevare tutte le anomalie strutturali fetali;
- accuratezza diagnostica con elevata sensibilità e specificità per rilevare tutte le anomalie cardiache;
- accuratezza diagnostica con elevata sensibilità e specificità per rilevare le anomalie strutturali letali (mortalità fetale-perinatale);
- accuratezza diagnostica con elevata sensibilità e specificità per diagnosticare anomalie che possono portare a sopravvivenza con morbidità a lungo termine (diritto ad una maternità consapevole nel caso di anomalie strutturali con sopravvivenza e gravi disabilità);
- accuratezza diagnostica con elevata sensibilità e specificità per diagnosticare anomalie suscettibili di terapia intrauterina (corretto management dei casi di anomalie strutturali per terapia in utero);
- accuratezza diagnostica con bassa sensibilità ma elevata specificità per diagnosticare anomalie associate con possibile morbidità a breve termine o immediata (morbilità neonatale).

Le anomalie maggiormente associate con la gravidanza gemellare includono i difetti del tubo neurale, le anomalie della parete addominale anteriore, i difetti facciali, le anomalie gastrointestinali e le malformazioni cardiache.

Tali difetti sono molto più frequenti nelle gravidanze gemellari monocoriali e per questo motivo il Royal College of Obstetricians and Gynecologists - RCOG raccomanda che queste gravidanze eseguano routinariamente, oltre a un'ecografia tra 18+0 e 20+6 settimane per lo *screening* delle malformazioni, una valutazione dettagliata del cuore fetale. Anche le Linee Guida ISUOG 2016 raccomandano di eseguire un esame dettagliato del cuore fetale specificando che questo deve comprendere il situs, la scansione quattro camere, gli efflussi aortico e polmonare e l'arco aortico.

La gestione di una gravidanza gemellare moncoriale in cui un feto presenta un'anomalia è complessa a causa della placentazione moncoriale. Per questo motivo, una diagnosi tempestiva in questi casi è particolarmente importante e il riferimento a un Centro di terzo livello deve essere discusso con la paziente.

Secondo la SOGC per quanto riguarda la rivalutazione dell'anatomia fetale durante i vari esami ecografici che vengono eseguiti in gravidanza non ci sono dati per determinare se questa sia di valore nella diagnosi delle anomalie strutturali. Per questo motivo non è raccomandata la rivalutazione dell'anatomia a ogni esame ecografico e un esame dettagliato dell'anatomia fetale dovrebbe essere offerto solo nel secondo trimestre.

Il compromesso tra benefici clinici e possibili danni legati all'esecuzione dell'ecografia di *screening* delle anomalie nelle gravidanze gemellari non è dissimile da quello delle gravidanze singole (riduzione dell'ansia materna) e l'ansia nei genitori generata dalla diagnosi presunta di una malformazione è considerevole. Questa, tuttavia, può essere ulteriormente amplificata nelle gravidanze gemellari in cui eventuali procedure diagnostiche invasive o procedure terapeutiche comportano un rischio di danno per il feto sano. Anche la mancata diagnosi di una malformazione può comportare un aumento dei rischi per il feto sano.

Come nella gravidanza singola la donna deve essere informata delle limitazioni dell'ecografia di *screening* delle anomalie morfologiche e che la *detection rate* varia sulla base del tipo di anomalia, del body mass index e della posizione del feto al momento dell'esame. Nelle gravidanze gemellari, inoltre, l'ecografia può essere più difficile da eseguire a causa della presenza del secondo feto e quindi l'accuratezza diagnostica dell'esame può essere ridotta rispetto alle gravidanze singole. A causa di questi fattori è importante allocare una quantità di tempo adeguata all'esecuzione dell'esame (almeno 45 minuti). Le Linee Guida NICE suggeriscono anche di eseguire l'esame intorno a 20+6 settimane (e non prima) a causa della sua particolare complessità.

Domanda 7

Qual è il ruolo dell'ecografia nelle gravidanze gemellari con morte in utero di un gemello?

Raccomandazione 7

Nelle gravidanze gemellari moncoriali con morte in un utero di un feto il campionamento della velocità di picco in arteria cerebrale media (VPS-ACM) è raccomandato in Centri di riferimento con una esperienza nella gestione delle gravidanze gemellari per identificare la presenza di anemia nel feto sopravvissuto, effettuare un monitoraggio personalizzato sulla base delle cause di morte del co-gemello, all'epoca gestazionale e del benessere fetale al momento della diagnosi, nonché effettuare la RMN dell'encefalo fetale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Le Linee Guida ISUOG del 2016 suggeriscono, nelle gravidanze moncoriali, di campionare la velocità di picco nell'arteria cerebrale media del gemello vivente per ricercare segni di anemia (o in alternativa l'esecuzione di CTG). Non vi è tuttavia evidenza che un parto immediato iatrogeno possa prevenire il rischio di danno cerebrale nel co-gemello, che in genere si è già verificato al momento della diagnosi di morte del gemello. Esistono casi riportati di gemelli anemici trattati con trasfusione in utero, ma non è dimostrato tuttavia che questa procedura possa prevenire morte o lesioni neurologiche a distanza. Se l'epoca gestazionale è a termine, appare giudizioso non rimandare il parto, ma nei casi

pretermine, è raccomandato dunque prolungare la gravidanza per ridurre i rischi legati alla prematurità. Nel caso di condotta conservativa è consigliato dagli autori un monitoraggio ecografico seriato di biometria e velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale e cerebrale media ogni 2-4 settimane; se la velocità di picco in arteria cerebrale media non è indicativa di anemia fetale nel gemello vivente nei primi giorni dopo la morte di un feto, è improbabile che si verifichi successivamente. Una indagine di *imaging* dell'encefalo fetale è consigliata a 4-6 settimane dalla morte per identificare eventuali danni cerebrali severi; nei casi in cui ci sia evidenza che il co-gemello possa aver subito un danno neurologico, l'interruzione della gravidanza deve essere considerata una possibile opzione. Per quanto riguarda le gravidanze bicoriali, non vengono date indicazioni sul monitoraggio ecografico. Gli autori consigliano comunque di inviare tutte le gravidanze gemellari con morte in utero di un gemello a Centri di riferimento con esperienza nella gestione di tali gravidanze.

Le Linee Guida del RCOG del 2016 forniscono indicazioni esclusivamente per le gravidanze monocoriali e informano della possibilità di effettuare una valutazione della velocità di picco dell'arteria cerebrale media, mediante velocimetria Doppler, per identificare l'eventuale presenza di anemia fetale nel gemello vivente. Inoltre, suggeriscono l'esecuzione di una RMN dell'encefalo fetale 4 settimane dopo la morte in utero per identificare eventuali lesioni cerebrali, nel caso questa informazione possa essere utile per pianificare la gestione della gravidanza. Analogamente alle Linee Guida ISUOG, danno indicazione a riferire le gravidanze monocoriali complicate da morte in utero di un gemello a Centri di riferimento con una esperienza multidisciplinare nella gestione di queste gravidanze.

Le Linee Guida del RANZCOG del 2017 suggeriscono, nelle gravidanze monocoriali, di prendere in considerazione l'esame ecografico o MRI del SNC del feto sopravvissuto per valutare la presenza di lesioni neurologiche. Inoltre, la sorveglianza ecografica con valutazione della VPS in ACM dovrebbe essere offerta alla paziente e una trasfusione nel caso di anemia severa nel gemello sopravvissuto. Non è vi sono tuttavia evidenze per raccomandare tale pratica al fine di prevenire la morte e/o lesioni neurologiche del gemello sopravvissuto.

Una recente revisione sistematica e metanalisi pubblicata da Mackie et al. nel 2019 su 42 studi, conferma un aumentato rischio di morte in utero del co-gemello nelle gravidanze gemellari monocoriali rispetto alle bicoriali [41% (95% IC 33,7-49,9) vs 22,4% (95% IC 16,2-30,9); OR 2,06 (95% IC 1,14-3,7)] ($p=0,016$). Il rischio di parto pretermine <34 settimane rimane invece elevato sia per le gravidanze monocoriali sia per le bicoriali [58,5% (95% IC 48,2-70,9) vs 53,7% (95% IC 40,8-70,6) $p=0,356$] e il rischio di morte neonatale [27,9% (95% IC 21,1-36,9) vs 21,2% (95% IC 14,5-31,2) $p=0,051$], ai limiti della significatività statistica. Sei studi hanno indagato la presenza di danni cerebrali all'esame di RMN dell'encefalo fetale nelle gravidanze monocoriali e nel 20% dei casi erano presenti lesioni; l'esame ecografico non ha identificato il 31,5% delle lesioni in tre studi e altri tre studi hanno mostrato concordanza tra ecografia e RMN fetale. Non vi sono studi che hanno indagato il riscontro di lesioni cerebrali in utero nelle gravidanze bicoriali da confrontare con questi dati. In sette studi è invece risultato più frequente nelle gravidanze monocoriali il riscontro di anomalie cerebrali all'*imaging* postnatale rispetto alle bicoriali [43% (95% IC 32,8-56,3) vs 21,2% (95% IC 10,6-42,4); OR 5,41 (95% IC 1,03-28,58) $p=0,047$]. Sulla base di questa revisione, appare fondamentale soprattutto il ruolo della RMN dell'encefalo fetale nelle gravidanze monocoriali, sebbene, l'estrema eterogeneità del timing dell'esecuzione dell'esame, non permetta di trarre conclusioni sul momento ottimale in questi casi.

In mancanza di evidenza sul monitoraggio delle gravidanze gemellari bicoriali con morte in utero di un gemello, è opinione degli autori effettuare un monitoraggio personalizzato sulla base delle cause di morte del co-gemello, all'epoca gestazionale e del benessere fetale al momento della diagnosi.

Domanda 8

È utile inviare a Centri di riferimento le gravidanze gemellari complicate?

Raccomandazione 8

Si raccomanda di richiedere l'opinione di un Centro di riferimento nel caso di:

- Donne con gravidanza gemellare moncoriale complicata da sindrome da trasfusione fetto-fetale, discordanza di crescita >25% e peso stimato di uno o entrambi i feti <10°centile, morte in utero di un gemello, anomalie strutturali, TRAP, sospetta TAPS.
- Donne con gravidanza gemellare bicoriale complicata da discordanza di crescita >25% e peso stimato fetale di almeno un gemello <10°percentile, da anomalie strutturali, morte in utero di un gemello.
- Donne con gravidanza gemellare moncoriale monoamniotica.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Le gravidanze gemellari complicate sono di difficile gestione sia perché relativamente meno frequenti, sia perché presentano peculiari differenze rispetto alla gravidanza singola. Il management richiede una particolare esperienza nella gestione di queste gravidanze.

Le Linee Guida NICE del 2019 raccomandano di richiedere un consulto ad un Centro di riferimento nel caso vengano identificate le condizioni prese in considerazione. La qualità dell'evidenza di tale raccomandazione è molto bassa per tutti gli esiti considerati (morte in utero, mortalità neonatale, morbidità neonatale, ricovero in terapia intensiva neonatale, soddisfazione materna e l'impatto del viaggio ai Centri di riferimento, morbidità materna, tagli cesarei d'emergenza, Apgar score, peso alla nascita, ansia materna, depressione qualità di vita e allattamento), per la scarsità degli studi che hanno preso in considerazione tale argomento. La raccomandazione è basata sull'esperienza collettiva degli autori delle Linee Guida NICE e condivisa dal nostro GdL. Non vi sono pubblicazioni più recenti che forniscano indicazioni aggiuntive a quelle formulate dal NICE.

BIBLIOGRAFIA

- Khalil, A., Rodgers, M., Baschat, A. et al., (2016). ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 47(2), 247-63. doi: 10.1002/uog.15821.
- Kilby, M.D., Bricker, L., on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists-RCOG, (2016). Management of monochorionic twin pregnancy. *BJOG.* 124, e1-e45.
- Mackie, F.L., Rigby, A., Morris, R.K. et al., (2019). Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 126(5), 569-578. doi: 10.1111/1471-0528.15530.
- Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., (2021). FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 152(Suppl. 1), 3-57.
- Morin, L., Lim, K., (2017). No. 260-Ultrasound in Twin Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 39(10), e398-e411. doi: 10.1016/j.jogc.2017.08.014. PMID: 28935062.
- National Guideline Alliance (UK), (2019). Twin and Triplet Pregnancy. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). Sep. PMID: 31513365.
- The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, (2017). Management of monochorionic twin pregnancy. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://ranzocg.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-Monochorionic-Twin-Pregnancy_Mar-2021.pdf?ext=.pdf

5. ECOGRAFIA NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE

Introduzione

Il parto prematuro, ovvero antecedente alle 37+0 settimane di gestazione, rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbidità perinatale, con circa 15 milioni di neonati prematuri ogni anno, e più di 1 milione di morti neonatali riconducibili alla prematurità. Circa un terzo dei parti prematuri avviene per condizioni ostetriche severe, tali da richiedere l'espletamento anticipato del parto, ma nei restanti casi si assiste ad un travaglio prematuro ad insorgenza spontanea.

Peraltro, l'insorgenza spontanea di attività contrattile, più o meno coordinata e sostenuta, esita in parto prematuro in una minoranza di casi.

La diagnosi corretta di travaglio prematuro si basa sulla concomitanza di modificazioni significative della cervice uterina (dilatazione alla valutazione digitale o raccorciamento all'ecografia transvaginale) ovvero riscontro di reazione infiammatoria delle membrane amniocoriali (positività del *test* alla fibronectina su secreto vaginale). Tuttavia, anche in caso di corretta diagnosi, i nostri trattamenti (ad es. tocolisi) si sono rivelati più efficaci nel procrastinare il travaglio piuttosto che nell'impedirlo. Vi è pertanto grande interesse nella ricerca di fattori predittivi di parto prematuro, anche prima dell'insorgenza del travaglio, al fine di identificare precocemente le pazienti a rischio, da sottoporre ad una gestione mirata. In questa ottica, la misura ecografica della cervice uterina si è mostrata di grande utilità non solo per la diagnosi di travaglio prematuro, ma soprattutto per la predizione del parto prematuro.

Raccomandazioni

Domanda 1

Nella paziente con gravidanza singola senza fattori di rischio per parto prematuro è utile eseguire la cervicometria a 19-21 settimane?

Raccomandazione 1

Lo *screening* della cervicometria, nelle pazienti con gravidanza singola, in assenza di fattori di rischio clinici o anamnestici per parto prematuro, non può essere al momento attuale universalmente raccomandato.

Il panel sottolinea che lo *screening* universale si è dimostrato *cost-effective* solo in alcune realtà (Stati Uniti, Regno Unito) e che la implementazione in Italia di tale metodica di *screening* necessita di maggiori evidenze sul suo impatto clinico. Il panel sottolinea inoltre la necessità di una adeguata formazione per la corretta misura della cervicometria.

Raccomandazione per la ricerca: il panel sottolinea l'importanza di studi italiani in relazione alla efficacia dello *screening* sulla popolazione generale.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La maggior parte delle Linee Guida disponibili riporta che la cervicometria eseguita per via transvaginale permette di identificare le pazienti a rischio elevato di parto prematuro (sia parto <37 settimane che <34 settimane di gestazione) (ACR, 2019; Australian Gov, 2019; Australian Gov, 2018; RANZCOG, 2017b; SIGO, 2020; SOCG, 2020a), con possibilità di trattamento profilattico mirato e riduzione dell'incidenza di parto prematuro in queste pazienti (KCE, 2015b; SIGO, 2020; SOCG, 2020a; SOCG, 2020b). Tuttavia, non vi è accordo

tra le Linee Guida recentemente pubblicate circa l'opportunità di introdurre tale valutazione come *screening* nella popolazione generale. In particolare, Linee Guida recenti di buona qualità (SOGC, 2019; SOGC, 2020a; Australian, 2019) non raccomandano lo *screening* universale e sottolineano la necessità di valutarne la *cost-effectiveness*.

Diverse Linee Guida sottolineano che, in caso di cervice <25 mm, la somministrazione di progesterone vaginale riduce l'incidenza di parto <37 e <34 settimane di gestazione, associandosi altresì ad un miglioramento dell'*outcome* perinatale, inteso come mortalità e morbidità perinatale, basso peso alla nascita (<2.500 g), sindrome da distress respiratorio del neonato e ricorso alla terapia intensiva neonatale (Australian Gov, 2018; KCE, 2015b; SOGC, 2019; SOGC, 2020b). Le metanalisi più recenti, a cura di Romero et al., citate nelle Linee Guida (Romero, 2018 in SOGC, 2019) mostrano come tale approccio sia in grado di ridurre il rischio di parto <34 settimane di circa il 34% (riduzione del rischio relativo - RRR), la sindrome da distress respiratorio (53% RRR), il ricovero in terapia intensiva neonatale (32% RRR), e la mortalità e morbidità composita neonatale (41% RRR), riportando anche un numero di circa 11 pazienti da trattare per prevenire un parto <34 settimane (popolazione generale).

Son et al. (citato da ACR, 2019) hanno riportato come l'implementazione dello *screening* universale mediante misurazione transvaginale della cervicometria determini una riduzione significativa dell'incidenza di parto <37 settimane (4,8% *versus* 4,0%, aOR 0,82; 95% intervallo di confidenza [IC] 0,76-0,88) e <34 settimane (1,3% *versus* 1,0%, aOR 0,74; 95% IC 0,64-0,85) (Son, 2016 in ACR, 2019).

Non sono stati riscontrati dati rilevanti relativi all'effetto della cervicometria sull'incidenza di emorragia intraventricolare nel neonato, tuttavia si ritiene tale complicanza assimilabile agli altri *outcome* perinatali menzionati, associati alla prematurità (SIGO, 2020).

La letteratura è concorde nel sottolineare che è necessaria un'adeguata formazione degli operatori che eseguono tale esame ecografico, favorendo l'approccio transvaginale nella maggior parte dei casi (ACR, 2019; Australian Gov, 2018; SMFM, 2016; RANZCOG, 2017b; SIGO, 2020; SOGC, 2020a).

Domanda 2

Nella paziente con gravidanza singola e pregresso parto prematuro è utile eseguire la cervicometria a 19-21 settimane?

Raccomandazione 2

Nelle pazienti con gravidanza singola e pregresso parto prematuro, è raccomandato eseguire la cervicometria a 19-21 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Un'anamnesi positiva per pregresso parto prematuro aumenta significativamente il rischio di parto prematuro nell'attuale gravidanza (SIGO, 2020; SOGC, 2019). La cervicometria eseguita per via transvaginale, a 19-21 settimane, ha mostrato una maggiore sensibilità nella identificazione della popolazione a rischio per parto prematuro in questo gruppo di pazienti, rispetto a quelle che non hanno un pregresso parto prematuro in anamnesi (SIGO, 2020; SOGC, 2020a).

In particolare, l'esistenza di interventi preventivi efficaci a ridurre il tasso di parto prematuro in queste pazienti, quali il progesterone vaginale o il cerchiaggio cervicale, in aggiunta alla miglior performance dello *screening* con cervicometria, ne giustifica l'utilizzo

clinico (SIGO, 2020; RANZCOG, 2017b). È stato calcolato che il numero di pazienti da sottoporre a *screening* per prevenire un caso di parto prematuro <34 settimane (*cut-off*: cervicometria 20 mm) sarebbe 97 gravide con pregresso parto prematuro, contro 221 nulloipare e 802 pazienti a basso rischio anamnestico (Facco, 2013 in Australian Gov, 2019).

Se l'American College of Radiology ritiene la cervicometria nelle pazienti a rischio "solitamente appropriata" (ACR, 2019), e la Società Canadese di Ostetricia e Ginecologia (SOGC, 2020) afferma che essa "può" essere utilizzata nelle donne con pregresso parto pretermine, la Società di Medicina Materno-Fetale (SMFM, 2016) e la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO, 2020) la raccomandano esplicitamente nelle pazienti a rischio anamnestico.

Secondo le evidenze più recenti (Romero, 2018 in SOGC, 2019), come già menzionato, in una popolazione mista inclusiva di pazienti con anamnesi positiva per pregresso parto pretermine, Romero et al. hanno mostrato che lo *screening* con cervicometria e la profilassi con progesterone conducono ad una riduzione di parto <34 settimane di circa il 34% (riduzione del rischio relativo - RRR), la sindrome da distress respiratorio (53% RRR), il ricovero in terapia intensiva neonatale (32% RRR), e la mortalità e morbidità composita neonatale (41% RRR). In una metanalisi inclusiva di 5 trial randomizzati (Berghella, 2011 in ACR, 2019 e SOGC, 2019), Berghella e collaboratori hanno mostrato l'applicazione di cerchiaggio in pazienti con gravidanza singola e pregresso parto prematuro al riscontro di cervicometria ridotta <24 settimane di gestazione ha ridotto il rischio sia di parto <35 settimane (30% RRR) che di mortalità e morbidità neonatale (36% RRR). Analogamente, una metanalisi condotta da Jarde e collaboratori (Jarde, 2019 in SOGC, 2020b), relativa a pazienti a rischio per storia ostetrica o cervicometria raccorciata, ha mostrato come la profilassi con progesterone possa ridurre sia il rischio di parto <34 settimane (*Odds Ratio* [OR] 0,43; 95% *Credible interval* [CrI] 0,21-0,78; *Number Needed to Treat* [NNT] 9), <37 settimane (OR 0,51; 95% CrI 0,34-0,74; NNT 7) ed il rischio di morte neonatale (OR 0,41; 95% CrI 0,20-0,83; NNT 30) o ricovero in terapia intensiva neonatale (OR 0,39; 95% CrI 0,14-0,87; NNT 8).

Non sono stati riscontrati dati rilevanti relativi all'effetto della cervicometria sull'incidenza di emorragia intraventricolare nel neonato, tuttavia si ritiene tale complicanza assomigliabile agli altri *outcome* perinatali menzionati, associati alla prematurità (SIGO, 2020).

Domanda 3

Nella gravidanza gemellare è utile eseguire la cervicometria a 19-21 settimane?

Raccomandazione 3

Nelle gravidanze gemellari si suggerisce di non eseguire routinariamente la cervicometria per la prevenzione del rischio di parto pretermine.

Nota: Il panel ritiene che, pur essendo la gravidanza gemellare una gravidanza a maggiore rischio di parto pretermine, non vi sono attualmente prove che questa implementazione diagnostica sia in grado di tradursi in strategie preventive efficaci per ridurre il parto pretermine e che si associ quindi ad un miglioramento della salute della donna e del bambino. Il panel ritiene che i dati clinici attualmente disponibili sulla prevenzione del parto pretermine nelle gravidanze gemellari non siano tali da giustificare l'impegno di risorse assistenziali per implementare ovunque questo *screening*.

Raccomandazioni per la ricerca: il panel raccomanda l'implementazione di studi clinici.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Diverse Linee Guida internazionali mostrano come il rischio di parto pretermine <37 settimane e <34 settimane sia associato ad una lunghezza cervicale (CL) <25 mm. Tuttavia, la SMFM non raccomanda la cervicometria come *screening* di routine, anche se la SOGC utilizza tale valore per raccomandare una terapia farmacologica (raccomandazione forte/moderata) (ISUOG, 2016; SMFM, 2016; SOGC, 2020).

Per quanto riguarda il *cut-off*, nel più ampio studio multicentrico sulla predizione del parto pretermine riportato nelle Linee Guida della SMFM del 2016, approssimativamente il 18% delle gravidanze gemellari aveva mostrato una CL <25 mm a 22-24 settimane rispetto al 9% delle gravidanze singole (Goldenberg, 1996 in SMFM, 2016); il rischio di parto pretermine con una CL <25 mm è aumentato di circa 8 volte nei gemelli rispetto alle 6 volte delle gravidanze singole.

L'ISUOG afferma che la misura della CL è il metodo di *screening* preferito per la predizione del parto pretermine; 25 mm è il *cut-off* più comunemente utilizzato nel II trimestre (GRADO DI RACCOMANDAZIONE B) in particolare Conde-Agudelo nelle Linee Guida ISUOG (Conde-Agudelo, 2014 e 2010 in ISUOG, 2016) sottolinea che questo *cut-off* è un predittore moderato di parto pretermine <34 settimane, ma non entro le 37. Nelle pazienti asintomatiche l'identificazione di una cervicometria con valori ancora più bassi (CL ≤20 mm a 20-24 settimane) è il più accurato predittore di parto pretermine prima delle 32 e 34 settimane (sensibilità, specificità e *likelihood ratio* positivo e negativo erano 39% e 29%; 96% e 97%; 10,1 e 9,0; e 0,64 e 0,74 rispettivamente) (ISUOG, 2016).

I diversi interventi che sono stati testati in trial che coinvolgono le gravidanze gemellari con riduzione della CL non hanno consentito di raccogliere dati sufficienti a dimostrare un beneficio clinico tale da giustificare lo *screening* in tutte le pazienti con gravidanza gemellare come riportato da Nicolaides nelle Linee Guida della SMFM (Nicolaides, 2016 in SMFM, 2016).

Tuttavia, una metanalisi del 2019 (Chumbo, 2019) che comprende 16 studi e 1.211 pazienti ha dimostrato che un valore di CL ancora più basso (<15 mm) può essere utilizzato nella scelta del management con un prolungamento di 3,89 settimane (95% *confidence interval*, 2,19-5,59; $p=0,000$; $I^2=0\%$) e riduzione del parto <37 settimane (risk ratio, 0,86; 95% *confidence interval*, 0,74-0,99; $p=0,040$; $I^2=0\%$), <34 settimane e <32 settimane nelle pazienti in cui si decideva per l'esecuzione di un cerchiaggio cervicale rispetto ai controlli (risk ratio, 0,57; 95% *confidence interval*, 0,43-0,75; $p=0,000$; $I^2=0\%$) e <32 settimane di gestazione (risk ratio, 0,61; 95% *confidence interval*, 0,41-0,90; $p=0,010$; $I^2=0\%$).

Una metanalisi di Jarde (2017) riportata nelle Linee Guida SOGC sull'utilizzo della terapia farmacologica nelle pazienti gemellari con cervicometria <25 mm non ha invece mostrato un impatto significativo sul rischio di parto pretermine prima della 34^a e della 37^a settimana o sulla morte neonatale ma solo un miglioramento di alcuni *outcomes* secondari come la nascita di neonati di peso molto basso (<1.500 g), o la necessità di ricovero in terapia intensiva per la ventilazione meccanica (Jarde, 2017 in SOGC, 2020b).

Un'altra metanalisi di trials randomizzati in donne asintomatiche con CL <25 mm, sempre riportata nelle Linee Guida SOGC, ha mostrato un rischio ridotto di parto <33 settimane in caso di terapia farmacologica; è stato osservato anche un rischio significativamente più basso di morte neonatale, sindrome da distress, ricovero in TIN e ventilazione meccanica, e morbidità/mortalità neonatale, basso peso alla nascita <1.500 g (qualità delle evidenze moderate) (Romero, 2017 in SOGC, 2020). Non sono riportati esiti sul neurosviluppo.

Domanda 4

Nella paziente con gravidanza singola e pregresso parto prematuro è utile eseguire la cervicometria a 16-18 settimane?

Raccomandazione 4

In donne con gravidanza singola ad alto rischio per parto prematuro è suggerita l'esecuzione della cervicometria a partire da 16-18 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Le Linee Guida edite dal Governo Australiano nel 2018 (Australian Gov, 2018) evidenziano che una cervicometria ridotta nel II trimestre può essere valutata già dalle 16 settimane. Le donne con una lunghezza cervicale ≤ 15 mm prima delle 20 settimane hanno un rischio significativamente maggiore di parto pretermine < 28 settimane ($p < 0,001$) e di parto pretermine < 32 settimane ($p = 0,004$) delle donne con cervice ridotta osservata a 20-24 settimane. Le Linee Guida edite dal Governo Australiano nel 2019 (Australian Government - Department of Health, 2020) evidenziano che la cervicometria eseguita prima delle 20 settimane può predire il rischio di parto pretermine in donne ad alto rischio. Tuttavia, una cervicometria > 25 mm non esclude il parto pretermine in queste donne, che andranno incontro comunque a parto pretermine < 37 settimane nel 16-21% dei casi.

La Società di Medicina Materno-Fetale americana (SMFM, 2016) raccomanda che le donne con pregresso parto pretermine vengano sottoposte a cervicometria (Livello di Raccomandazione IA). Raccomanda inoltre, nei casi in cui venga effettuata una cervicometria, che questa venga effettuata a partire dalla 16 fino a 24 settimane. La valutazione della cervicometria viene generalmente effettuata in maniera seriata (ogni 1-2 settimane). La SMFM, inoltre, riprendendo precedenti Linee Guida, fa riferimento ad uno studio condotto su donne con pregresso parto pretermine, in cui l'esecuzione di cervicometria ogni 2 settimane tra 16 e 23 settimane, e l'intensificazione dei controlli a cadenza settimanale per le donne con cervice compresa tra 25 e 29 mm ha permesso di randomizzare le donne con cervice < 25 mm ad esecuzione di cerchiaggio o meno. Nel gruppo di donne identificate con tale metodica di *screening* e sottoposte a cerchiaggio si è osservata una riduzione significativa del parto pretermine < 24 settimane (RR, 0,44; 95% IC 0,21-0,92) e < 37 settimane (RR, 0,75; 95% IC 0,60-0,93), così come una riduzione della mortalità perinatale (RR, 0,54; 95% IC 0,29-0,99).

Infine, le Linee Guida SIGO 2020 evidenziano che le misurazioni ripetute della lunghezza cervicale *versus* la singola misurazione non migliorano l'accuratezza diagnostica nella predittività di parto pretermine (II-2A) (SIGO, 2020). Tuttavia, sottolineano che nei casi a rischio in cui si scelga di effettuare misurazioni seriate della lunghezza cervicale, sembra ragionevole effettuarla tra 16 e 24 settimane con un intervallo di 1-2 settimane fra le misurazioni (III A) (SIGO, 2020).

Domanda 5

La valutazione ecografica della cervicometria è utile nelle pazienti con contrazioni pretermine?

Raccomandazione 5

Si raccomanda la misurazione ecografica della cervice uterina nelle pazienti > 24 settimane, con sintomi attribuibili a parto pretermine.

Il panel sottolinea il ruolo di questa metodica nella scelta del management più adeguato e nella ottimizzazione delle risorse.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, UNA DI QUALITÀ BASSA E DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La cervicometria eseguita in pazienti ad epoca gestazionale ≥ 24 settimane ed $\leq 36+6$ settimane, con una situazione clinica che soddisfi la diagnosi di minaccia di parto pretermine, permette di identificare quelle pazienti ad alto rischio di parto prematuro imminente, consentendo un management clinico ottimale di questi casi.

I dati a disposizione mostrano che il 60% delle pazienti con sintomi di parto pretermine e cervicometria ≤ 15 mm partorisce entro 1 settimana (OR di 5,7). Al contrario, nelle pazienti con minaccia di parto pretermine e cervicometria >15 mm solo il 4% circa andrà incontro a parto pretermine entro una settimana.

Le principali Linee Guida internazionali e nazionali indagate (ACR, 2019; RANZCOG, 2017b; SOGC, 2020; NICE, 2019b; SMFM, 2016; SIGO, 2020) sostengono l'uso della cervicometria nella stratificazione del rischio di parto pretermine in pazienti sintomatiche. In particolare, la presenza di un *cut-off* che sembra meglio predire questa possibilità, identificato in una lunghezza cervicale <15 mm, viene sostenuto dal risultato di più studi, prevalentemente randomizzati controllati o metanalisi (Alfirevic et al., 2007; Sotiriadis et al., 2010; Berghella, 2017) (Livello IC).

Una cervicometria ≤ 15 mm presenta una sensibilità e specificità del 77% e 77%, rispettivamente, con un'accuratezza dell'88% nel predire un parto pretermine entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi. Infine, la presenza di *funneling* risulta essere fattore predittivo indipendente di parto pretermine in epoca <37 settimane (ACR, 2019).

La stessa fonte sottolinea come esista una debole, ma statisticamente significativa correlazione tra cervicometria, velocità di accorciamento del collo uterino ed intervallo di tempo tra il manifestarsi dei sintomi ed il parto pretermine. Inoltre, in pazienti con minaccia di parto pretermine sintomatiche, trattate, la cervicometria presenta una relazione inversa con la dilatazione cervicale, se ≤ 3 cm, così come in caso di cervice chiusa, confermando il suo elevato valore predittivo negativo, anche in relazione alla dilatazione cervicale (ACR, 2019).

In merito agli *outcome* primari considerati, varie Linee Guida analizzate (ACR, 2019; SIGO, 2020; SOGC, 2020a) concordano nel ritenere che l'utilizzo della cervicometria riduca la frequenza di parto pretermine <37 settimane e 34 settimane di gestazione, così come la probabilità di parto nei 7 giorni successivi.

Relativamente agli *outcome* secondari, alcune Linee Guida (SIGO, 2020; NICE, 2019b; SOGC, 2020a) riportano che il ricorso alla cervicometria si associ ad una riduzione di interventi non necessari, quali ospedalizzazione materna, uso della tocolisi ed uso di steroidi per la maturità polmonare fetale. Tuttavia, i risultati relativi a parto <32 e <28 settimane, peso alla nascita <2.500 g, morte perinatale, morbidità perinatale, ricovero in TIN, IVH e RDS, sono risultati inconclusivi (Berghella et al., 2019; Berghella, 2017; SOGC, 2020a).

Infine, nel gruppo di pazienti sintomatiche con cervicometria compresa tra 16 e 29 mm, alcuni studi osservazionali sembrano mostrare utile l'associazione della cervicometria con fattori predittivi aggiuntivi, quali la fibronectina fetale (fFN), pHIGFBP-1 e PAMG-1, per poterne aumentare la sua capacità predittiva. Gli stessi risultati, tuttavia, non sono stati confermati da studi randomizzati.

Un unico studio (Ness, 2007 in Cochrane Berghella, 2019), randomizzato, mostra come nel gruppo di donne con fFN negativa e cervicometria ≥ 30 mm, rispetto al gruppo con fFN positiva e cervicometria <30 mm, vi sia un'incidenza di parto pretermine del 13% vs 36,2% ($p=0,01$).

Si è comunque visto come l'utilizzo delle fFN in casi di cervicometria <20 mm e >30 mm non incida sulla capacità predittiva di quest'ultima (ACOG, 2016; SMFM, 2016). Il valore predittivo negativo di una cervicometria >30 mm è di per sé elevata (96-100%) e pazienti con una misurazione <20 mm sono a rischio tale da iniziare il trattamento tocolitico e steroideo anche sulla base della sola cervicometria.

La conclusione sembra quindi essere che, in pazienti sintomatiche con gravidanza singola, la misurazione della cervice uterina permetta di migliorare il management della paziente e contenere interventi inappropriati, presentando, seppur con evidenza limitata, la possibilità di un prolungamento della gravidanza rispetto al gruppo controllo (Berghella et al., 2019; SOGC, 2020a) (Livello IIB).

BIBLIOGRAFIA

- ACR, (2019) - Expert Panel on Gyn and OB Imaging; Oliver, E.R., Maturen, K.E., Feldstein, V.A. et al. (2020). ACR Appropriateness Criteria® Assessment of Gravid Cervix. *J Am Coll Radiol.* May. 17(5S), S26-S35.
- Australian Gov, (2018) - Australian Gov, (2018). Evidence evaluation report - Cervical length measurement Consultation draft. Canberra: Australian Government Department of Health.
- Australian Government - Department of Health, (2020). Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care. Canberra: Australian Government Department of Health. [online] [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da <https://www.health.gov.au/resources/collections/pregnancy-care-guidelines-and-related-documents>
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), (2015). KCE report 248cs what are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy? [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_248Cs_assessments_and_test_during_pregnancy_Synthesis_0.pdf
- ISUOG, (2016) - ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 47, 247-263.
- NICE, (2019b) - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline, (2019). Preterm labour and birth. [Published online in November 2015, updated in August 2019]. United Kingdom: NICE.[online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.nice.org.uk/guidance/ng25_LG_78
- RANZCOG, (2017) - RANZCOG Women's Health Committee, (2017). Measurement of cervical length for prediction of preterm birth. Melbourne, Australia: The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists.
- SIGO, (2020) - SIGO, AOGOI ed AGUI, (2020). Linee Guida n 12, SIGO, AOGOI ed AGUI sulla Gestione del Parto Pretermine. [online]. Fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/10/LG_GestionePartoPretermine.pdf
- SMFM, (2016) - Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); McIntosh, J., Feltovich, H., Berghella, V. et al., (2016). The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. (SMFM) Consult Series I #40. September.
- SOGC, (2020a) - Lim, K.I., Butt, K., Nevo, O. et al., (2020). Guideline No. 401: Sonographic Cervical Length in Singleton Pregnancies: Techniques and Clinical Applications. *J Obstet Gynaecol Can.* Nov. 42(11), 1394-1413.e1.
- SOGC, (2019) - Butt, K., Crane, J., Hutcheon, J. et al., (2019). No. 374-Universal Cervical Length Screening. *J Obstet Gynaecol Can.* Mar. 41(3), 363-374.e1.
- SOGC, (2020b) - Jain, V., McDonald, S.D., Mundle, W.R. et al., (2020). Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *J Obstet Gynaecol Can.* Jun. 42(6), 806-812.
- Alfirevic, Z., Allen-Coward, H., Molina, F. et al., (2007). Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 29, 47-50. (Citato in SOGC 2020a).
- Berghella, V., Saccone, G., (2019). Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 9, CD007235. doi: 10.1002/14651858.CD007235.pub4. PMID: 31553800.

- Berghella, V., Baxter, J.K., Hendrix, N.W., (2013). Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. Jan 31. (1), CD007235.
- Berghella, V., Palacio, M., Ness, A. et al., (2017). Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 49, 322-9. (Citato in SOGC 2020a).
- Berghella, V., Rafael, T.J., Szychowski, J.M. et al., (2011). Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 117, 663-71. (Citato in ACR 2019 e SOGC 2019).
- Chunbo, L., Jie, S., Keqin, H., (2019). Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. Jun. 220(6), 543-557.
- Committee on Practice Bulletins - Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists, (2012). Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. Oct. 120(4), 964-73.
- Conde-Agudelo, A., Romero, R., (2014). Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol*. 211(6), 583-595. (Citato in ISUOG 2016).
- Conde-Agudelo, A., Romero, R., Hassan, S.S. et al., (2010). Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 203, 128.e1-12. (Citato in ISUOG 2016).
- Facco, F.L., Simhan, H.N., (2013). Short ultrasonographic cervical length in women with low-risk obstetric history. *Obstet Gynecol*. 122(4), 858-62. (citato in Australian Gov 2019).
- Goldenberg, R.L., Iams, J.D., Miodovnik, M. et al., (1996). The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 175, 1047-53. (Citato in SMFM 2016).
- Jarde, A., Lutsiv, O., Beyene, J. et al., (2019). Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage and pessary for preventing preterm birth in at risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network metaanalysis. *BJOG*. 126, 556-7. (Citato in SOGC 2020b).
- Jarde, A., Lutsiv, O., Park, C.K. et al., (2017). Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary or cerclage: a systematic review and metanalysis. *BJOG*. 24, 1163-73. (Citato in SOGC 2020b).
- Ness, A., Visintine, J., Ricci, E. et al., (2007). Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. Oct. 197(4), 426.e1-7. (Citato in Berghella 2019).
- Nicolaides, K.H., Syngelaki, A., Poon, L.C. et al., (2016). Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 214, 3.e1-9. (Citato in SMFM 2016).
- Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E. et al., (2018). Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 218, 161-80. (citato in SOGC 2019).
- Romero, R., Conde-Agudelo, A., El Refaie, W. et al., (2017). Vaginal progesterone decrease preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 49, 303-314. (Citato in SOGC 2020b).
- Son, M., Grobman, W.A., Ayala, N.K. et al., (2016). A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol*. 214, 365 e1-5. (Citato in ACR 2019).
- Sotiriadis, A., Papatheodorou, S., Kavvadias, A. et al., (2010). Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 35, 54-64. (Citato in SOGC 2020a).

6. ECOGRAFIA CON VELOCIMETRIA DOPPLER IN GRAVIDANZA

Introduzione

A partire dalla sua introduzione, avvenuta negli anni 80, la velocimetria Doppler ha assunto un ruolo di primaria importanza per lo *screening*, la diagnosi, l'inquadramento prognostico e il monitoraggio di diverse patologie della madre e del feto, tra le quali la patologia ipertensiva della gravidanza, la restrizione di accrescimento intrauterino e l'anemia fetale. Distretti fetali e materni sono ormai indagabili con tecnologie applicate a quasi tutti gli ecografi e benché la velocimetria Doppler di alcuni distretti sia di peculiare interesse per casi patologici e venga quindi eseguita in Centri di riferimento, molte valutazioni velocimetriche fanno parte del bagaglio di formazione di base di un medico che si occupa di ecografia. La rapida evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche e la sempre maggiore applicazione di questa metodica fanno sì che ogni anno vengano prodotti un notevole numero di importanti lavori scientifici in proposito. Le raccomandazioni da noi presentate fanno il punto sulla situazione attuale tenuto conto di Linee Guida e revisioni sistematiche della letteratura e dell'attuale organizzazione della sanità sul territorio italiano, certamente alcune di queste raccomandazioni sono in rapida evoluzione.

Raccomandazioni

Domanda 1

Nella popolazione generale sottoposta ad ecografia di *screening* la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale migliora gli esiti?

Raccomandazione 1

La velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale non è raccomandata per lo *screening* della popolazione generale.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Le Linee Guida della Società Canadese di Ostetricia e Ginecologia (SOGC) raccomandano di non eseguire la velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale per lo *screening* della popolazione generale ed in pazienti prive di fattori di rischio per ritardo di crescita intrauterino.

Una revisione sistematica Cochrane (Alfirevic et al., 2015) comprendente 5 studi randomizzati (14.624 donne) ha dimostrato che l'utilizzo della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale nelle gravidanze non a rischio non si associa a riduzione del rischio di mortalità o morbilità perinatale.

Domanda 2

Nella popolazione a rischio di ritardo di crescita intrauterino e/o con precedente diagnosi di ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale migliora gli esiti?

Raccomandazione 2

La velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale è raccomandata nella popolazione ad alto rischio per l'identificazione del ritardo di crescita e per il monitoraggio delle gravidanze complicate da ritardo di crescita.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Le Linee Guida della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO, 2021) raccomandano che la velocimetria Doppler ombelicale sia tra i parametri utilizzati per la diagnosi di ritardo di crescita intrauterino (FIGO, 2021).

Le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2014) e del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2019) raccomandano che le pazienti con fattori di rischio ed un rischio complessivo di ritardo di crescita intrauterino più che doppio ($OR >2,0$) rispetto a quello della popolazione generale, tra le quali le pazienti con anomalie della velocimetria Doppler delle arterie uterine (indice di pulsatilità $>95^{\circ}$ percentile) tra 20 e 24 settimane, siano inviate per valutazione della crescita fetale e della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale tra le 26 e le 28 settimane (Grado di Raccomandazione RCOG B). Le Linee Guida del National College of French Gynecologists and Obstetricians (CNOGF, 2015), della Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC, 2012) e del Royal College of Physicians of Ireland concordano sul fatto che l'esecuzione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale sia raccomandata in tutti i feti con peso stimato inferiore al 10° percentile e nei casi di altezza sinfisi-fondo inferiore di almeno 3 unità rispetto all'epoca gestazionale espressa in settimane al fine di identificare quelli con una patologia della crescita fetale.

Le anomalie della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale nei feti a rischio di IUGR o con diagnosi di IUGR si associano con un incremento significativo degli *outcomes* perinatali sfavorevoli in termini di morbidità e mortalità indipendentemente dall'epoca gestazionale. Le Linee Guida del RCOG, della SOGC e del CNOGF raccomandano l'esecuzione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale quale modalità primaria di monitoraggio delle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino in quanto in grado di ridurre la morbidità perinatale. Una revisione sistematica della Cochrane comprendente 19 trials e 10.667 gestanti (Alfirevic et al., 2017) ha dimostrato che l'utilizzo della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale nelle gravidanze a rischio di ritardo di crescita intrauterino di associa a una riduzione del 29% del rischio di mortalità perinatale (RR 0,71, 95% IC 0,52-0,98), a una riduzione del 35% del rischio, anche se non statisticamente significativa, di morte fetale endouterina (RR 0,65, 95% IC 0,41-1,04) e ad una riduzione del tasso di tagli cesarei di circa il 10% (RR 0,90, 95% IC 0,84-0,97).

Le Linee Guida del RCOG, della SOGC e del CNOGF raccomandano inoltre l'esecuzione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino al fine di valutare la necessità di anticipazione del parto. Secondo le Linee Guida SOGC, del CNOGF le anomalie "tardive" della velocimetria Doppler ombelicale (flusso telediastolico assente, AEDF, oppure flusso telediastolico invertito, REDF) rappresentano un rilievo clinico che necessita di una gestione attiva, che può comprendere l'espletamento del parto in caso di epoca gestazionale superiore alle 34 settimane. Secondo le Linee Guida RCOG il parto non deve essere espletato oltre la 37^a settimana in caso di anomalie della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale.

Domanda 3

Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I e nel II trimestre migliora gli esiti?

Raccomandazione 3a

La velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre può essere utilizzata insieme ai marcatori biochimici nell'ambito di un *test* multiparametrico per lo *screening* della patologia ipertensiva della gravidanza e del ritardo di crescita intrauterino nella popolazione generale.

Il panel ritiene che questa strategia prima di essere routinariamente applicata alla popolazione italiana necessiti di ulteriori approfondimenti in merito alle sue possibilità di esecuzione in tutte le regioni con particolare attenzione al rapporto costi/benefici.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA E DA UNO STUDIO PRIMARIO DI QUALITÀ ALTA

Raccomandazione 3b

La velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre non è raccomandata per lo *screening* della patologia ipertensiva della gravidanza e del ritardo di crescita intrauterino nelle donne a basso rischio.

Il panel sottolinea che pur essendo provata una forte associazione tra la velocimetria patologica delle arterie uterine del secondo trimestre e preeclampsia, in assenza di evidenze che dimostrino l'efficacia di farmaci o strategie per la prevenzione della preeclampsia e del ritardo di crescita intrauterino implementati nel secondo trimestre non raccomanda l'implementazione di questo test nelle pazienti a basso rischio.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Una revisione sistematica (Townsend et al., 2019) che riassume i dati riportati da revisioni sistematiche sul problema predizione della preeclampsia riporta i dati di una metanalisi relativa alla velocimetria Doppler delle arterie uterine nel primo trimestre comprendente 55.974 pazienti (Velauthar et al., 2019). Tale revisione sistematica ha concluso che il riscontro di un indice di pulsatilità delle arterie uterine nel I trimestre $>90^{\circ}$ percentile identifica il 47,8% delle pazienti che svilupperanno preeclampsia in epoca gestazionale precoce non specificati i criteri per la definizione di PE precoce con un tasso di falsi positivi del 7,9%, il 39,2% delle pazienti che svilupperanno ritardo di crescita intrauterino in epoca gestazionale precoce (non specificati i criteri per la definizione di IUGR precoce) con un tasso di falsi positivi del 6,7% e il 26,4% delle pazienti che svilupperanno preeclampsia a qualunque epoca gestazionale (6,6% di falsi positivi). L'unico studio randomizzato esistente in letteratura relativamente all'utilizzo della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel primo trimestre nel contesto di un *test* multiparametrico e comprendente, oltre alla velocimetria Doppler delle arterie uterine, anche l'anamnesi personale ed ostetrica della madre, la pressione arteriosa media ed il dosaggio sierico della proteina plasmatica associata alla gravidanza tipo A (PAPP-A) e del fattore di crescita placentare (PIGF) per lo *screening* delle pazienti ad alto rischio di preeclampsia e ritardo di crescita intrauterino ha dimostrato una sensibilità superiore al 75% dello *screening* della preeclampsia pretermine nella popolazione generale, a fronte di un 10% di falsi positivi. Il medesimo studio ha inoltre dimostrato che la profilassi delle pazienti ad alto rischio ($>1:100$) mediante la somministrazione di Aspirina 150 mg/die è associata ad una riduzione dell'incidenza di preeclampsia pretermine del 62% (1,6% nelle pazienti trattate con Aspirina vs 4,3% nelle pazienti trattate con placebo, OR per Aspirina 0,38; 95% IC 0,20-0,74) (Rolnik, 2017). Sulla base dei risultati di questo studio in alcune realtà è stato proposto lo *screening* della popolazione generale mediante velocimetria Doppler delle arterie uterine nel primo trimestre.

Non vi sono studi relativi all'impatto sulla morbidità materna associata a patologia ipertensiva della gravidanza e Doppler uterine nel I trimestre.

Doppler nel secondo trimestre

Secondo la revisione della letteratura pubblicata da Magee et al. la velocimetria Doppler delle arterie uterine eseguita tra le 20 e le 24 settimane ha una sensibilità superiore al 60% per l'identificazione della preeclampsia ed in particolare delle pazienti ad alto rischio di preeclampsia ad esordio precoce (Magee et al., 2014; SOGC, 2012). Una metanalisi comprendente 13 studi, dei quali 7 condotti su pazienti a basso rischio, ha dimostrato un rischio di morte endouterina oltre 3 volte superiore nelle pazienti con anomalie della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre (Allen et al., 2016). Tuttavia, in assenza di evidenze cliniche che dimostrino l'efficacia della prevenzione della preeclampsia, del ritardo di crescita

intrauterino e della morte in utero (Conde-Agudelo et al., 2015), la velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre non è raccomandata per lo *screening* nelle pazienti a basso rischio. Una revisione sistematica della Cochrane comprendente 2 trials e 4.993 gestanti a basso rischio (Stampalija et al., 2010) non ha dimostrato benefici materni o fetali derivanti dalla valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre.

Uno studio prospettico comprendente 2.394 gestanti a basso rischio (Myatt et al.) sottoposte a misurazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre ha dimostrato che il PI medio e le anomalie della velocimetria Doppler delle arterie uterine sono significativamente più frequenti nelle pazienti con preeclampsia con caratteristiche di severità, ovvero caratterizzata da ipertensione severa >160/110 mmHg, proteinuria >5 g/24 ore, oliguria, edema polmonare, piastrinopenia, sindrome HELLP ed eclampsia.

Domanda 4

Nelle gravidanze ad alto rischio di patologia ipertensiva della gravidanza e ritardo di crescita intrauterino* la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre migliora gli esiti?

*Anamnesi di pregressa patologia ipertensiva della gravidanza, malattie autoimmuni quali lupus eritematoso sistemico (LES) e sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), precedente riscontro di neonato piccolo per epoca gestazionale o sospetto rallentamento della crescita fetale.

Raccomandazione 4

La velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre può essere utilizzata insieme ai marcatori biochimici nell'ambito di un *test* multiparametrico per lo *screening* della patologia ipertensiva della gravidanza e del ritardo di crescita intrauterino nella popolazione ad alto rischio. In accordo con le Linee Guida esistenti il primo approccio allo *screening* della patologia ipertensiva e del ritardo di crescita è rappresentato dall'anamnesi personale e dalla storia ostetrica della gestante.

Il panel sottolinea tuttavia che il *test* multiparametrico presenta una sensibilità e una specificità maggiore rispetto al dato anamnestico e potrebbe esser di aiuto nell'identificare la migliore strategia preventiva. Sottolinea che sono necessari ulteriori studi di *cost-effectiveness* in merito all'applicabilità di questa strategia prima di implementarla in tutto il territorio.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEA GUIDA DI QUALITÀ ALTA E UNO STUDIO PRIMARIO DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

In accordo con le Linee Guida del National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2019), le pazienti ad alto rischio di patologia ipertensiva della gravidanza e di ritardo di crescita intrauterino sono candidate alla profilassi con Aspirina a basse dosi dal primo trimestre di gravidanza su base anamnestica e pertanto la velocimetria Doppler delle arterie uterine non offre informazioni aggiuntive utili ad un programma preventivo.

Una analisi secondaria dell'unico studio randomizzato esistente in letteratura relativamente all'utilizzo della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel primo trimestre nel contesto di un *test* multiparametrico comprendente, oltre alla velocimetria Doppler delle arterie uterine, anche l'anamnesi personale ed ostetrica della madre, la pressione arteriosa media ed il dosaggio sierico della proteina plasmatica associata alla gravidanza tipo A (PAPP-A) e del fattore di crescita placentare (PIGF) per lo *screening* delle pazienti ad alto rischio di preeclampsia e ritardo di crescita intrauterino (Rolnik, 2017) ha tuttavia dimostrato una maggiore sensibilità dello *screening* multiparametrico rispetto allo *screening* anamnestico nell'identificazione della preeclampsia pretermine nella popolazione generale.

Domanda 5

Nelle gravidanze ad alto rischio di patologia ipertensiva della gravidanza e ritardo di crescita intrauterino* la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre migliora gli esiti?

*Anamnesi di pregressa patologia ipertensiva della gravidanza, malattie autoimmuni quali lupus eritematoso sistemico (LES) e sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), precedente riscontro di neonato piccolo per epoca gestazionale o sospetto rallentamento della crescita fetale.

Raccomandazione 5

La velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre è raccomandata per la predizione della preeclampsia e del ritardo di crescita intrauterino nelle pazienti ad ALTO rischio.

Il panel sottolinea che, pur non essendovi efficaci strategie preventive a partire dal secondo trimestre, la individuazione di alterazioni nella velocimetria Doppler in una paziente ad ALTO rischio consente di attuare un management clinico di stretta sorveglianza clinica finalizzata al miglioramento degli esiti clinici.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists raccomandano che le pazienti con tre o più fattori di rischio minori per ritardo di crescita intrauterino siano inviate per valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine tra le 20 e le 24 settimane in considerazione del valore predittivo moderato per grave ritardo di crescita intrauterino nelle pazienti a rischio. In accordo con le Linee Guida della Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC, 2012) la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine può avere un ruolo nella definizione dell'eziologia del ritardo di crescita intrauterino. La velocimetria Doppler delle arterie uterine eseguita tra le 20 e le 24 settimane ha una sensibilità superiore al 60% per l'identificazione della preeclampsia. La sensibilità dello *screening* ecografico mediante velocimetria Doppler delle arterie uterine aumenta nelle pazienti ad alto rischio di preeclampsia e per la preeclampsia ad esordio precoce (Magee et al., 2014). Una metanalisi comprendente 74 studi tra i quali 3 studi randomizzati ha dimostrato che il riscontro di un indice di pulsatilità anomalo associato alla presenza di notch bilaterale rappresenta il più importante parametro predittivo di preeclampsia nelle pazienti ad alto rischio, mentre l'accuratezza nell'identificazione delle pazienti a rischio che svilupperanno ritardo di crescita intrauterino è minore (Cnossen et al., 2008). Una seconda metanalisi comprendente 13 studi, tra i quali 6 condotti su pazienti a rischio, ha dimostrato un rischio di morte endouterina oltre 3 volte superiore nelle pazienti con anomalie della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre (Allen et al., 2016).

Domanda 6

Nelle gravidanze complicate da patologia ipertensiva della gravidanza o da ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel III trimestre migliora gli esiti?

Raccomandazione 6

La valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel III trimestre può essere eseguita nelle pazienti con patologia ipertensiva della gravidanza o da ritardo di crescita intrauterino.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA PER QUANTO RELATIVO AL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO, SOLO DA STUDI PRIMARI DI QUALITÀ MODERATA PER QUANTO RIGUARDA INVECE LA PATOLOGIA IPERTENSIVA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Gravidanze con ritardo di crescita intrauterino

In accordo con le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2014), la velocimetria Doppler delle arterie uterine ha una accuratezza limitata nella predizione degli esiti perinatali avversi nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino nel III trimestre.

Una metanalisi comprendente 17 studi osservazionali e 3.461 feti con sospetto ritardo di crescita intrauterino ha valutato il ruolo clinico delle anomalie della velocimetria Doppler delle arterie uterine nella predizione degli esiti perinatali in feti con sospetto ritardo di crescita intrauterino diagnosticato ad epoca gestazionale superiore alle 32 settimane, riportando una sensibilità compresa tra il 34,6% ed il 54% per esiti perinatali avversi a fronte di una specificità compresa tra il 74,2% e il 97,2% (Martinez-Portilla et al., 2020).

Gravidanze complicate da patologia ipertensiva

Uno studio retrospettivo comprendente 168 pazienti con preeclampsia ha dimostrato un aumento del 70% del rischio di esiti perinatali avversi (OR 1,7; 95% IC 1,4-2,1, $p < 0,001$) in pazienti con alterazioni della velocimetria Doppler delle arterie uterine ed un aumento del 60% (OR 1,6; 95% IC 1,3-1,9, $p < 0,001$) del rischio di esiti materni avversi tra i quali parto prima delle 34 settimane per indicazione materna (Orabona et al., 2015). Per quanto riguarda l'utilità della velocimetria Doppler delle arterie uterine nelle pazienti affette da patologia ipertensiva della gravidanza, uno studio prospettico comprendente 100 pazienti con preeclampsia severa ad epoca gestazionale >28 settimane ha dimostrato valori di PI delle arterie uterine significativamente maggiori nelle pazienti sintomatiche e nelle pazienti con complicanze associate alla patologia ipertensiva della gravidanza, tra le quali emorragia antepartum e postpartum, HELLP, edema polmonare acuto e convulsioni postpartum (Maged et al., 2015). Un altro studio prospettico comprendente 231 gravidanze complicate da patologia ipertensiva della gravidanza (HDP) (152 pretermine sulla base di parto <37 settimane e 79 a termine) ha dimostrato valori di PI medio delle arterie uterine più elevati nelle pazienti con HDP pretermine rispetto alle pazienti con HDP a termine e ai controlli (Perry et al., 2019).

Domanda 7

Nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media migliora gli esiti?

Raccomandazione 7

La velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media è raccomandata nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino tardivo.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA UNA LINEA GUIDA DI QUALITÀ ALTA O MODERATA E DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Le Linee Guida della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO, 2021) raccomandano l'esecuzione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media nei feti a rischio di ritardo di crescita intrauterino e nel monitoraggio dei feti con ritardo di crescita intrauterino (FIGO, 2021).

Le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2013) raccomandano l'espletamento del parto non oltre le 37 settimane gestazionali in gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino che presentano anomalie della velo-

cimetria Doppler dell'arteria cerebrale media. In accordo con le medesime Linee Guida il riscontro di un indice di pulsatilità dell'arteria cerebrale media $<5^{\circ}$ percentile in feti piccoli per epoca gestazionale con normale velocimetria Doppler ombelicale presso il termine ha un moderato valore predittivo per acidemia al momento del parto.

In una metanalisi comprendente 128 studi e 47.748 pazienti le anomalie della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media hanno dimostrato una sensibilità variabile tra il 13% ed il 100% ed una specificità compresa tra il 67% ed il 97% per l'identificazione di esiti perinatali avversi in feti con ritardo di crescita intrauterino (Vollgraff Heidweiller-Schreurs et al., 2018).

Una metanalisi comprendente 22 studi e 4.301 pazienti ha dimostrato una sensibilità del 93% ed una specificità del 76% del rapporto cerebroplacentare nell'identificazione della morte perinatale, la cui probabilità si riduce dal 2% allo 0,2% in presenza di un rapporto cerebroplacentare nella norma (Conde-Agudelo et al., 2018).

Una revisione sistematica della letteratura comprendente 9 studi e 1.198 feti ha dimostrato una associazione tra le anomalie della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media e del rapporto cerebro-placentare in feti con sospetto ritardo di crescita intrauterino in prossimità del termine si associa ad un aumento del rischio di anomalie motorie e posturali alla valutazione mediante Neonatal Behavioral Assessment Scale, nonché ad un minor score comunicativo e ad una minore capacità di risoluzione di problemi all'età di 2 anni alla valutazione mediante Ages and Stages Questionnaire. Tale revisione sistematica della letteratura ha inoltre dimostrato una associazione tra le anomalie della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media e del rapporto cerebro-placentare in feti con sospetto ritardo di crescita intrauterino pretermine ed un aumento del rischio di anomalie dello sviluppo psicomotorio a 1 anno di età alla valutazione mediante scala di Bayley (Meher et al., 2015).

Domanda 8

Nelle gravidanze a rischio di anemia fetale la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media migliora gli esiti?

Raccomandazione 8

La velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media è raccomandata nelle gravidanze a rischio di anemia fetale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA UNA LINEA GUIDA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Le Linee Guida della Society for Maternal-Fetal Medicine raccomandano la misurazione del picco di velocità sistolica (PSV) dell'arteria cerebrale media (MCA) quale metodica primaria per lo *screening*/l'identificazione dell'anemia fetale nelle sole gravidanze a rischio di anemia fetale (Grado di Raccomandazione SMFM 1B). I dati ad oggi disponibili dimostrano una lieve correlazione tra il MCA-PSV ed il livello di emoglobina nel sangue fetale nei feti non anemici o lievemente anemici, tuttavia la riduzione dei livelli emoglobinici si associa con il progressivo incremento del MCA-PSV, che pertanto può essere utilizzato per la stima dei valori emoglobinici con una sensibilità vicina al 100% per l'anemia moderata o severa, con un tasso di falsi positivi del 12%.

In presenza di MCA-PSV $>1,5$ multipli della mediana (MoM) in gravidanze a rischio di anemia fetale è indicata l'esecuzione di cordocentesi per la determinazione del livello emoglobinico fetale ed eventuale trasfusione intrauterina, con la sola eccezione dei casi in cui i rischi di parto prematuro iatrogeno siano minori rispetto ai rischi della trasfusione intrauterina (Grado di Raccomandazione SMFM 1B). Il trattamento mediante trasfusione

endouterina ha consentito di ridurre a meno del 10% la mortalità perinatale dei feti con anemia di grado severo, seppur con differenze legate alla causa dell'anemia. Le Linee Guida della Society for Maternal-Fetal Medicine raccomandano che il MCA-PSV sia utilizzato per il monitoraggio longitudinale al fine di valutare la necessità di una seconda trasfusione intrauterina in caso di MCA-PSV >1,5 MoM, ma non per eventuali trasfusioni successive alla seconda (Grado di Raccomandazione SMFM 2C).

Domanda 9

Nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino <32 settimane (severo/precoce) la valutazione della velocimetria Doppler del dotto venoso migliora gli esiti?

Raccomandazione 9

La velocimetria Doppler del dotto venoso è raccomandata nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino <32 settimane.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNO STUDIO PRIMARIO DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Le Linee Guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG, 2013), della Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC, 2012) e della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO, 2021) raccomandano l'utilizzo della velocimetria Doppler del dotto venoso in feti con ritardo di crescita intrauterino ad epoca gestazionale <32 settimane ed anomalie della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale al fine di identificare il timing ottimale del parto. Le Linee Guida del RCOG raccomandano che la velocimetria Doppler del dotto venoso venga utilizzata per il monitoraggio delle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino <32 settimane, con indicazione all'espletamento del parto in caso di riscontro di anomalie tardive (azzeramento o inversione dell'onda "A"). Le Linee Guida del RCOG e del CNOGF raccomandano che il riscontro di anomalie tardive della velocimetria Doppler del dotto venoso, o in alternativa di anomalie della frequenza cardiaca fetale rilevate in corso di monitoraggio mediante cardiocografia computerizzata (STV <3,0 msec) o convenzionale (decelerazioni ripetitive), rappresenti indicazione all'espletamento del parto in gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino <32 settimane, previa profilassi corticosteroidea. Le Linee Guida del CNOGF raccomandano che la velocimetria Doppler del dotto venoso venga eseguita solo da operatori certificati e solo nei casi in cui si prospetta l'opzione di parto entro la 32^a settimana.

In accordo con le Linee Guida RCOG la velocimetria Doppler del dotto venoso ha un valore predittivo moderato per acidemia ed esiti avversi, la cui incidenza aumenta dal 12% (OR 2,12; 95% IC 0,66-6,83) in presenza di anomalie della sola velocimetria Doppler ombelicale al 41% (OR 5,68; 95% IC 1,67-19,32) in presenza di alterazioni tardive della velocimetria Doppler del dotto venoso.

Le Linee Guida della Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO, 2021) raccomandano di considerare l'espletamento del parto mediante taglio cesareo in feti con anomalie della velocimetria Doppler del dotto venoso (FIGO, 2021). Il più recente ed ampio studio randomizzato esistente in letteratura relativamente all'utilizzo della velocimetria Doppler del dotto venoso nel monitoraggio e timing del parto nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino <32 settimane ha riportato una incidenza complessiva di tagli cesarei del 97% (Lees et al., 2013). Sulla base dei risultati di questo studio il panel ritiene che il taglio cesareo rappresenti la modalità elettiva di parto in presenza di alterazioni della velocimetria Doppler del dotto venoso che pongono indicazione all'espletamento del parto.

BIBLIOGRAFIA

- Alfirevic, Z., Stampalija T., Medley, N., (2015). Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 15(4), CD001450. doi: 10.1002/14651858.CD001450.pub4. PMID: 25874722; PM CID: PMC6464774.
- Alfirevic, Z., Stampalija, T., Dowswell, T., (2017). Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 6(6), CD007529. doi: 10.1002/14651858.CD007529.pub4. PMID: 28613398; PM CID: PMC6481396.
- Allen, R.E., Morlando, M., Thilaganathan, B. et al., (2016). Predictive accuracy of second-trimester uterine artery Doppler indices for stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 47(1), 22-7. doi: 10.1002/uog.14914. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26031231.
- CNOGF - Vayssi re, C., Sentilhes, L., Ego, A. et al., (2015). Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 193, 10-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.021. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26207980.
- Crossen, J.S., Morris, R.K., ter Riet, G. et al., (2008). Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ.* Mar 11 178(6), 701-11. doi: 10.1503/cmaj.070430. PMID: 18332385; PM CID: PMC2263112.
- Conde-Agudelo, A., Bird, S., Kennedy, S.H. et al., (2015). First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 122(1), 41-55. doi: 10.1111/1471-0528.13096. Epub 2014 Sep 19. PMID: 25236870.
- Conde-Agudelo, A., Villar, J., Kennedy, S.H. et al., (2018). Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 52(4), 430-441. doi: 10.1002/uog.19117. Epub 2018 Sep 5. PMID: 29920817.
- Lees, C., Marlow, N., Arabin, B. et al., (2013). Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 42, 400-408.
- Maged, A.M., El Nassery, N., Fouad, M. et al., (2015). Third-trimester uterine artery Doppler measurement and maternal postpartum outcome among patients with severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 131(1), 49-53. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.03.045. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26117553.
- Magee, L.A., Pels, A., Helewa, M. et al.; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group, (2014). Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 4(2), 105-45. doi: 10.1016/j.preghy.2014.01.003. Epub 2014 Feb 25. PMID: 26104418.
- Martinez-Portilla, R.J., Caradeux, J., Meler, E. et al., (2020). Third-trimester uterine artery Doppler for prediction of adverse outcome in late small-for-gestational-age fetuses: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 55(5), 575-585. doi: 10.1002/uog.21940. PMID: 31785172.
- Meher, S., Hernandez-Andrade, E., Basheer, S.N. et al., (2015). Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 46(4), 398-404. doi: 10.1002/uog.14818. PMID: 25683973.
- Melamed, N., Baschat, A., Yinon, Y., (2021). FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynecol Obstet.* 152(Suppl. 1), 3-57.
- Myatt, L., Clifton, R.G., Roberts, J.M. et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU), (2012). The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol.* 120(4), 815-22. doi: 10.1097/AOG.0b013e31826af7fb. PMID: 22996099; PM CID: PMC3449210.

- NICE - National Institute for Health and Care Excellence, (2019). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline [NG133]. 25 June. [online] [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>
- Perry, H., Lehmann, H., Mantovani, E. et al., (2019). Correlation between central and uterine hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 54(1), 58-63 doi: 10.1002/uog.19197. PMID: 30084237.
- RCOG, (2014). The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus Green-top Guideline No. 31 [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf
- Rolnik, D.L., Wright, D., Poon, L.C., (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 17. 377(7), 613-622 doi: 10.1056/NEJMoa1704559. [Epub 2017 Jun].
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Mari, G., Norton, M.E., Stone, J., et al., (2015) Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia - diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 212(6), 697-710. doi: 10.1016/j.ajog.2015.01.059. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25824811
- SOGC - Lausman, A., McCarthy, F.P., Walker, M. et al., (2012). Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can.* 34(1), 17-28. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35129-5. PMID: 22260759.
- Stampalija, T., Gyte, G.M., Alfirevic, Z., (2010). Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.*, CD008363. doi: 10.1002/14651858.CD008363.pub2. PMID: 20824875; PM CID: PMC4164824.
- Townsend, R., Khalil, A., Premakumar, Y. et al.; IPPIC Network, (2019). Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 54(1), 16-27. doi: 10.1002/uog.20117. PMID: 30267475.
- Velauthar, L., Plana, M.N., Kalidindi, M. et al., (2014). First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 43(5), 500-7. doi: 10.1002/uog.13275. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24339044. (citata in Townsend 2019).
- Vollgraff Heidweiller-Schreurs, C.A., De Boer, M.A., Heymans, M.W. et al., (2018). Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 51(3), 313-322. doi: 10.1002/uog.18809. Epub 2018 Feb 5. PMID: 28708272; PM CID: PMC5873403.

7. ECOGRAFIA IN SALA PARTO

Introduzione

In questi ultimi anni si è assistito ad un crescente numero di studi relativi all'utilizzo della ecografia nella valutazione del travaglio parto e nelle emergenze in Sala Parto.

Pur non essendo ancora entrata a far parte del bagaglio clinico routinario abbiamo ritenuto opportuno inserire questo capitolo proprio per sottolinearne il potenziale ruolo, fare il punto di quanto definito dalla letteratura e stimolare ulteriori studi clinici.

L'ecografia applicata alle varie fasi del travaglio può rappresentare infatti un importante passo in avanti per rendere misurabile ciò che fino ad ora è stato unicamente valutato con valutazioni cliniche soggettive (posizione, stazione, progressione) basate su una semeiotica clinica sempre importante ma forse poco riproducibile. Lungi da risolvere le problematiche relative al parto in cui come sappiamo intervengono importanti fattori clinici, psicologici, assistenziali (assistenza one to one, empowerment, parto analgesia) ancora difficilmente "misurabili" l'ecografia può essere un tassello importante ed entrare progressivamente nelle nostre Sale Parto se anche gli studi di impatto clinico ne confermeranno su ampia scala utilità e riproducibilità.

Raccomandazioni

Domanda 1

Nella donna in travaglio attivo con evoluzione regolare è utile eseguire l'ecografia per migliorare l'esito del parto?

Raccomandazione 1

Non è raccomandata l'esecuzione routinaria dell'ecografia al fine di migliorare l'esito del parto nella donna in travaglio attivo.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Secondo le Linee Guida ISUOG (Livello di Evidenza 1 Grado di Raccomandazione A) nonostante l'utilizzo degli ultrasuoni si sia dimostrato superiore rispetto alla valutazione clinica nella determinazione della posizione dell'occipite fetale e della stazione dell'estremo cefalico, la sua maggiore accuratezza nella definizione di questi parametri non ha dimostrato vantaggi nel migliorare gli esiti materni e neonatali e nella predizione della modalità del parto nei travagli non complicati a basso rischio (Ghi et al., 2018). Ad oggi esiste solo uno studio randomizzato su oltre 1.800 pazienti in travaglio a basso rischio, non ha riportato benefici dell'uso routinario dell'ecografia intrapartum che sembra invece associarsi ad un aumentato rate di intervento medico (Popowski et al., 2015) né con riferimento ai tassi di parto vaginale e di taglio cesareo, né con riferimento alla riduzione della mortalità e morbidità neonatale.

In considerazione della relativa rarità degli eventi avversi materni e perinatali, sono necessari studi prospettici randomizzati con ampia numerosità del campione per dimostrare un eventuale vantaggio dell'ecografia nel condizionare questi ultimi.

Domanda 2

Nella donna con prolungamento/arresto del I stadio del travaglio è utile eseguire l'ecografia per migliorare l'esito del parto?

Raccomandazione 2

Si suggerisce di non eseguire routinariamente l'ecografia per migliorare l'esito del parto in tutte le donne con prolungamento/arresto del I stadio.

Nota: L'esiguità dei dati disponibili non permette di formulare una raccomandazione positiva per l'utilizzo dell'ecografia in ogni caso di rallentamento/arresto del I stadio del travaglio, ma la sua esecuzione può essere di ausilio al clinico nella gestione del travaglio e nella formulazione della prognosi del parto qualora la Sala Parto sia dotata di un ecografo e vi sia una specifica formazione per l'utilizzo dell'eco in travaglio.

Raccomandazioni per la ricerca: il panel sottolinea la importanza di implementare studi clinici sull'utilizzo della ecografia in Sala Parto e di stimolare la formazione specifica dei medici e delle ostetriche che lavorano in Sala Parto.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nei casi con arresto/prolungamento del I stadio si è dimostrato che la diagnosi ecografica è più accurata della diagnosi clinica nel determinare la posizione dell'occipite e la stazione dell'estremo cefalico e che alcuni parametri ecografici sono risultati predittivi dell'esito del parto (Ghi et al., 2018).

L'ecografia permette di riconoscere la presenza di una posizione occipito-posteriore, la quale si associa ad una maggiore probabilità di taglio cesareo (38% vs 17%) (Eggebø et al., 2014). La valutazione del grado di impegno della testa fetale, misurabile con l'ecografia tramite la determinazione della Head Perineum Distance (HPD) e dell'Angle of Progression (AoP), è risultata associata in queste pazienti alla modalità di parto: valori di HPD >50 mm e di AoP <100° sono risultati associati a una maggior incidenza di TC, nello specifico per valori HPD >50 mm l'incidenza di TC è dell'82% vs 7% nei casi con valori di HPD <40 mm; similmente per valori di AoP <100° l'incidenza di TC è del 62% vs il 12% di TC nei casi con AoP >110° (Eggebø et al., 2014). Va però riconosciuto che, per quanto le Linee Guida ISUOG riconoscano un Livello di Evidenza 2+ e un Grado di Raccomandazione B per la misurazione dell'HPD e dell'AoP nel I stadio prolungato, tale assunto si basa solo sui dati soprariportati derivanti da un unico studio multicentrico su 150 pazienti nullipare (Eggebø et al., 2014).

Uno studio osservazionale, sempre riportato dalle Linee Guida ISUOG, ha osservato che il valore dell'Occiput Spine Angle (OSA) misurato nel I stadio correla con la durata del travaglio: valori >125° si associano a una durata del travaglio di parto minore, anche se la parità risulta il fattore indipendente più rilevante (Ghi et al., 2016).

L'ecografia inoltre permette di dimostrare la presenza di malposizioni della testa fetale, presentazioni deflesse (fronte, faccia) e asinclitismi che costituiscono potenziali cause del prolungamento del travaglio. Il Livello di Evidenza 3 e il Grado di Raccomandazione C delle Linee Guida ISUOG in questo contesto deriva dalla pubblicazione di soli case report o serie limitate di casi.

Per quanto riguarda l'effetto dell'ecografia sulla morbidità neonatale e materna, vista la rarità degli eventi, le Linee Guida ISUOG e gli studi ad oggi disponibili non raggiungono una evidenza scientifica tale da permettere di formulare raccomandazioni.

Domanda 3

Nella donna con prolungamento/arresto del II stadio del travaglio è utile eseguire l'ecografia per migliorare l'esito del parto?

Raccomandazione 3

Si suggerisce di non eseguire routinariamente l'ecografia per migliorare l'esito del parto in tutte le donne con prolungamento/arresto del II stadio del travaglio.

Nota: I dati sono comunque esigui e pertanto non permettono di formulare una raccomandazione positiva sull'utilizzo dell'ecografia per migliorare gli esiti del parto in caso di II stadio prolungato; la sua esecuzione può essere di ausilio al clinico, sia per la maggior accuratezza nel definire posizione e stazione fetale, sia nella formulazione della prognosi del parto nei casi in cui la Sala Parto sia dotata di un ecografo e vi sia una specifica formazione per l'utilizzo dell'eco in travaglio.

Raccomandazione per la ricerca: il panel sottolinea la importanza di implementare studi clinici sull'utilizzo della ecografia in Sala Parto e di stimolare la formazione specifica dei medici e delle ostetriche che lavorano in Sala Parto.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEA GUIDA DI QUALITÀ MODERATA E DA REVISIONI SISTEMATICHE E STUDI PRIMARI DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Studi osservazionali hanno dimostrato che in presenza di un arresto/rallentamento del II stadio del travaglio l'utilizzo dell'ecografia, più accurata nella diagnosi di posizione e stazione della testa fetale, può aiutare nel riconoscere parametri predittivi di esito del parto.

È stato dimostrato come la direzione verso l'alto dell'estremo cefalico in occipito-anteriore durante la spinta è associata con una probabilità dell'80% al parto vaginale, mentre direzioni trasverse o verso il basso hanno una minore probabilità di raggiungere il parto vaginale (rispettivamente 41% e 20%) (Masturzo et al., 2014). Uno studio di Kalache et al. nel 2009 ha mostrato che in caso di feto in posizione OA l'ampiezza dell'AoP è proporzionale alla probabilità di raggiungere un parto vaginale e che un'ampiezza >120° è indicativa della fattibilità di un parto operativo efficace (Kalache et al., 2009). Nel 2013 Gilboa et al. in uno studio prospettico su circa 60 pazienti in secondo stadio prolungato ha evidenziato che l'head progression distance, pur non essendo predittivo della modalità del parto ma è un valido ausilio nella definizione della stazione della testa fetale (Gilboa et al., 2013). Un lavoro successivo alla pubblicazione delle Linee Guida ISUOG di Dall'Asta et al. ha dimostrato che in presenza di un prolungamento del secondo stadio l'HPD ed il Midline Angle (MLA) sono indipendentemente correlati con l'esito del parto e con la necessità di intervento medico (Dall'Asta et al., 2019). Chan et al. in una coorte di donne con prolungamento del II stadio hanno dimostrato come la misura dell'AoP sia a riposo che all'acme della contrazione risulti associata alla praticabilità di un parto operativo non complicato nell'80% dei casi (Chan et al., 2019).

Di nuovo, anche in questi casi l'ecografia può essere di ausilio permettendo di dimostrare la presenza di malposizioni della testa fetale (occipite-posteriore), presentazioni deflesse (fronte, faccia) e asinclitismi alla base della distocia del II stadio. Il Livello di Evidenza 3 e Grado di Raccomandazione C delle Linee Guida ISUOG deriva da case report o serie limitate di casi. Una recente metanalisi ha analizzato la capacità dell'ecografia in-trapartum di individuare le posizioni fetali occipito-posteriori persistenti, definendo una sensibilità e specificità della metodica quando eseguita dopo i 4 cm di dilatazione del 92% e 85% rispettivamente (Tao et al., 2019).

Studi osservazionali hanno rilevato che in contesti assistenziali selezionati la dimostrazione ecografica alla madre della progressione della testa durante la spinta può aumentare la efficacia dello sforzo espresso (visual coaching) (Bellussi et al., 2018; Gilboa et al., 2018).

Per quanto riguarda la morbidità neonatale e materna vista la rarità degli eventi gli studi attuali non permettono di fare raccomandazioni.

Domanda 4

In donne nel II stadio del travaglio in cui è viene posta indicazione ad un parto operativo urgente, è utile eseguire l'ecografia prima della applicazione della ventosa ostetrica per migliorare l'esito materno e perinatale?

Raccomandazione 4

In donne nel II stadio del travaglio in cui è posta indicazione a un parto operativo, quando l'operatore, dopo valutazione clinica, non sia certo della posizione dell'occipite fetale non vi siano condizioni di emergenza il panel suggerisce di eseguire il controllo ecografico.

Raccomandazioni per la ricerca: il panel sottolinea la importanza di implementare studi clinici e di stimolare la formazione dei medici e delle ostetriche che lavorano in Sala Parto per un più ampio utilizzo della ecografia in Sala Parto.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEA GUIDA DI QUALITÀ MODERATA E DA STUDI PRIMARI DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

La valutazione ecografica permette una diagnosi più accurata della posizione dell'occipite prima di un parto operativo vaginale (ISUOG Livello di Evidenza 1 Grado Raccomandazione A) (Ghi et al., 2018) ed è consigliata prima di un parto operativo vaginale quando l'operatore dopo la valutazione clinica non è certo della posizione della testa fetale (RCOG, 2020, Livello di Evidenza A) (Murphy, Strachan, Bahl, 2020).

Uno studio randomizzato controllato ha dimostrato che l'applicazione della ventosa ostetrica è più accurata e più vicina al punto ideale di applicazione (flexion point) quando l'operatore utilizza anche la metodica ecografica rispetto alla sola clinica (Wong GY, Mok, Wong SF, 2007).

Alcuni studi osservazionali hanno evidenziato un possibile ruolo dell'ecografia nella predizione del successo del parto operativo, analizzando sia parametri qualitativi che quantitativi. La direzione della testa fetale verso l'alto in caso di occipite anteriore è risultata predittiva di buon esito del parto operativo (ISUOG Livello di Evidenza 3 Grado Raccomandazione C) (Henrich et al., 2006). Uno studio retrospettivo su una serie consecutiva di 196 pazienti sottoposte a parto operativo ha mostrato come il "occiput sign" per i feti in OA e il "forehead sign" nei feti in OP correlino con il successo del parto operativo (Bellussi et al., 2019).

Uno studio osservazionale su 41 casi di parto operativo con feto in posizione occipito-anteriore ha dimostrato che valori di AoP $>120^\circ$ correlano con una probabilità di successo e facilità di esecuzione del parto operativo nel 90% dei casi (ISUOG Livello di Evidenza 2+ Grado Raccomandazione B) (Kalache et al., 2009). Uno studio osservazionale includente 235 pazienti ha dimostrato come il fallimento di parto operativo si associ ad un valore medio di AoP inferiore rispetto ai parti strumentali con buon esito ($136,6^\circ$ vs $145,9^\circ$) (Bultez et al., 2016), mentre in uno studio su oltre 600 pazienti valori di HPD >40 mm sono stati associati ad una estrazione strumentale difficoltosa (Kasbaoui et al., 2017).

Recentemente alcuni studi hanno proposto una valutazione dinamica dei parametri ecografici (HPD e AoP), misurati a riposo e all'acme della spinta, come ulteriore ausilio nella definizione della percorribilità e successo del parto operativo (Kahrs et al., 2019).

Anche la durata del parto operativo vaginale è stata messa in relazione ai parametri ecografici, risultando inferiore nei casi con HPD <25 mm in un unico studio multicentrico prospettico (Kahrs et al., 2019).

Nello studio randomizzato multicentrico italiano R.I.S.P.O.S.T.A., l'ecografia intrapartum prima dell'applicazione della ventosa, seppur più accurata nella definizione della posizione dell'occipite fetale, non ha comunque dimostrato benefici in termini di predizione del fallimento della procedura e di impatto sugli esiti materno-perinatali: è da sottolineare tuttavia

che lo studio è stato precocemente interrotto e la numerosità del campione è risultata sottopotenziata per valutazione dell'*outcome*.

Un secondo più recente studio randomizzato (Barros et al., 2021) non ha dimostrato evidenze sull'utilità dell'ecografia prima del parto strumentale in termini di *outcomes* materno-neonatali, ma il campione è risultato sottodimensionato per la valutazione di questi esiti.

Dai dati ad oggi disponibili non ci sono evidenze che l'utilizzo dell'ecografia prima di un parto operativo abbia un impatto sulla morbidità materna-neonatale.

Domanda 5

Nelle donne con emorragia dopo parto vaginale è utile eseguire l'ecografia transaddominale per migliorare gli esiti?

Raccomandazione 5

Non è raccomandata la valutazione ecografica routinaria nelle donne con emorragia dopo parto vaginale per migliorarne gli esiti.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA STUDI PRIMARI DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Secondo le Linee Guida del RCOG l'ecografia pelvica è in grado di identificare la presenza di materiale ritenuto placentare (RCOG Livello di Evidenza 2+ Grado Raccomandazione C) ma ha un grado molto variabile di sensibilità e specificità che rendono la diagnosi scarsamente attendibile (No, 2017). L'uso del color Doppler, seppur proponibile e particolarmente utile in presenza di malformazioni artero-venose, non raggiunge secondo le indicazioni RCOG evidenza tale da fornire una raccomandazione (Kahrs et al., 2017).

Se l'operatore ne ha le competenze, in caso di indicazione ad eseguire una revisione di cavità è proponibile eseguirla mediante guida ecografica (RCOG Livello Evidenza 3) (Kahrs et al., 2017). Non ci sono evidenze che l'ecografia possa predire la necessità di tamponamento della cavità uterina. Esistono case reports sull'utilizzo dell'ecografia nel guidare il posizionamento del Bakri balloon (Cho et al., 2008).

Uno studio prospettico ha dimostrato che la valutazione delle dimensioni dell'utero (distanza fondo istmo) e la presenza di materiale all'interno evidenziato da uno spessore ecografico >2 cm correlano con una perdita di emoglobina >3 g/dl (Hcini et al., 2020).

Non ci sono evidenze che l'ecografia migliori gli esiti materni.

BIBLIOGRAFIA

- Barros, J.G. et al., (2021). Transabdominal and transperineal ultrasound versus routine care before instrumental vaginal delivery - A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 100(6):1075-1081. doi: 10.1111/aogs.14065. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33319355.
- Bellussi, F., Alcamisi, L., Guizzardi, G. et al., (2018). Traditionally vs sonographically coached pushing in second stage of labor: a pilot randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 52: 87-90.
- Bellussi, F. et al., (2019). A simple sonographic finding is associated with a successful vacuum application: the fetal occiput or forehead sign. *Am J Obstet Gynecol MFM* 1: 148-155.
- Bultez, T. et al., (2016). Angle of fetal head progression measured using transperineal ultrasound as a predictive factor of vacuum extraction failure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 48, 86-91. Citato in ISUOG 2018.
- Chan, V.Y.T., Lau, W. Lam, So, M.K.P. et al., (2019). Measuring angle of progression by transperineal ultrasonography to predict successful instrumental and cesarean deliveries during prolonged second stage of labor. *Int J Gynecol Obstet.* 144: 192-198.

- Cho, Y., Rizvi, C., Uppal, T. et al., (2008). Ultrasonographic visualization of balloon placement for uterine tamponade in massive primary postpartum hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 32: 711-713.
- Dall'Asta, A. et al., (2019). Prediction of spontaneous vaginal delivery in nulliparous women with a prolonged second stage of labor: the value of intrapartum ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 221(6):642.e1-642.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.045. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31589867.
- Eggebø, T.M., Hassan, W. A., Salvesen, K.A. et al., (2014). Sonographic prediction of vaginal delivery in prolonged labor: A two-center study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 43, 195-201. Citato in ISUOG 2018.
- Eggebø, T.M. et al., (2015). Prediction of delivery mode by ultrasound-assessed fetal position in nulliparous women with prolonged first stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 46, 606-610. Citato in ISUOG 2018.
- Ghi, T. et al., (2016). The 'occiput-spine angle': A new sonographic index of fetal head deflexion during the first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 215, 84.e1-84.e7. Citato in ISUOG 2018.
- Ghi, T. et al., (2018). ISUOG Practice Guidelines: intrapartum ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 52, 128-139.
- Gilboa, Y. et al., (2013). Head progression distance in prolonged second stage of labor: Relationship with mode of delivery and fetal head station. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41, 436-441.
- Gilboa, Y. et al., (2018). Visual biofeedback using transperineal ultrasound in second stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 52, 91-96.
- Hcini, N. et al., (2020). Early Prediction of Blood Loss and Postpartum Hemorrhage after Vaginal Delivery by Ultrasound Measurement of Intrauterine Content. *Ultrasound Med Biol.* 46, 3145-3153.
- Henrich, W., Dudenhausen, J., Fuchs, I. et al., (2006). Intrapartum translabial ultrasound (ITU): Sonographic landmarks and correlation with successful vacuum extraction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 28, 753-760. Citato in ISUOG 2018.
- Kahrs, B.H. et al., (2017). Sonographic prediction of outcome of vacuum deliveries: a multicenter, prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 217, 69.e1-69.e10. Citato in ISUOG 2018.
- Kahrs, B.H. et al., (2019). Descent of fetal head during active pushing: secondary analysis of prospective cohort study investigating ultrasound examination before operative vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 54, 524-529.
- Kalache, K.D., Dückelmann, A.M., Michaelis, S.A.M. et al., (2009). Transperineal ultrasound imaging in prolonged second stage of labor with occipitoanterior presenting fetuses: How well does the 'angle of progression' predict the mode of delivery? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 33, 326-330. Citato in ISUOG 2018.
- Kasbaoui, S. et al., (2017). Predicting the difficulty of operative vaginal delivery by ultrasound measurement of fetal head station. *Am J Obstet Gynecol.* 216, 507.e1-507.e9. Citato in ISUOG 2018.
- Masturzo, B., De Ruvo, D., Gaglioti, P. et al., (2014). Ultrasound imaging in prolonged second stage of labor: Does it reduce the operative delivery rate? *J Matern Neonatal Med.* 27, 1560-1563. Citato in ISUOG 2018.
- Murphy, D.J., Strachan, B.K., Bahl, R., (2020). Assisted Vaginal Birth: Green-top Guideline No. 26. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 127, e70-e112.
- Popowski, T., Porcher, R., Fort, J. et al., (2015). Influence of ultrasound determination of fetal head position on mode of delivery: A pragmatic randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 46, 520-525. Citato in ISUOG 2018.
- RCOG (2017). Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage: Green-top Guideline No. 52. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 124, e106-e149.
- Tao, H., Wang, R., Liu, W. et al., (2019). The value of intrapartum ultrasound in the prediction of persistent occiput posterior position: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 238, 25-32.
- Wong, G.Y., Mok, Y.M., Wong, S.F., (2007). Transabdominal ultrasound assessment of the fetal head and the accuracy of vacuum cup application. *Int J Gynecol Obstet.* 98, 120-123. Citato in ISUOG 2018.

8. ECOGRAFIA IN GINECOLOGIA

Introduzione

L'ecografia pelvica è diventata parte integrante della valutazione ginecologica, consentendo un innegabile significativo incremento dell'accuratezza diagnostica.

Viene eseguita con un approccio combinato, transvaginale e transaddominale, in associazione allo studio Doppler.

È un'indagine facilmente accessibile, eseguibile direttamente dal ginecologo durante la visita, non è invasiva né dolorosa, non è costosa.

A differenza di altre tecniche di *imaging* l'ecografia è un'indagine interattiva e dinamica, basata sulla comunicazione tra medico e paziente. Fornisce informazioni di fondamentale importanza ai fini dell'impostazione del management. È in grado, infatti, di discriminare tra massa annessiale benigna e massa maligna con un'elevata accuratezza.

Consente di studiare l'utero in toto, identificando patologie endometriali, miometriali, cervicali, malformazioni uterine.

Inoltre, l'ecografia rappresenta la tecnica di *imaging* di scelta per la valutazione della paziente con dolore pelvico e sospetta endometriosi.

Raccomandazioni

Domanda 1

Nelle donne con dolore pelvico l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per la donna?

Raccomandazione 1

L'esecuzione di un'ecografia transvaginale è raccomandata in tutti i casi di dolore pelvico poiché consente una diagnosi differenziale e l'impostazione di un adeguato management.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA O MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Il dolore pelvico è un sintomo frequente, che può presentarsi in forma acuta, subacuta e cronica. Può colpire la donna in tutte le età. Il dolore acuto è più comune in epoca premenopausale (ACR, 2020). Numerose possono essere le cause, distinte in (ACR, 2015; ACOG, 2020):

- cause ginecologiche (masse ovariche benigne o maligne, endometriosi, adenomiosi, patologia infiammatoria pelvica, torsione ovarica, fibromi uterini, endometriti, sindrome aderenziale) o ostetriche (gravidanza ectopica, aborto spontaneo, distacco di placenta);
- cause non ginecologiche (appendiciti, malattie infiammatorie intestinali, infezioni intestinali, diverticoliti, calcoli dell'apparato urinario, pielonefriti, tromboflebiti pelviche).

La tecnica di *imaging* di prima scelta deve essere stabilita sulla base del sospetto diagnostico, dopo aver raccolto l'anamnesi in modo dettagliato ed esaustivo, aver eseguito una attenta valutazione clinica e richiesto esami di laboratorio in modo mirato (ACR, 2015).

Secondo il NICE (2017) in caso di dolore pelvico considerare l'esecuzione di ecografia transvaginale (e transaddominale):

- in caso di segni pelvici e/o sintomi severi, persistenti o ricorrenti sospetti per endometrio;
- in caso di sospetta endometriosi anche se l'esame pelvico e/o addominale è normale;
- per identificare endometriomi ed endometriosi profonda che coinvolge l'intestino, la vescica o l'uretere.

Non escludere la possibilità della presenza di endometriosi se l'esame addominale o pelvico, l'ecografia o la risonanza magnetica sono normali. Se il sospetto clinico e i sintomi persistono, prendere in considerazione l'invio ad un Centro specializzato per ulteriori valutazioni e indagini (NICE, 2017).

Anche l'ESHRE ritiene che l'ecografia transvaginale sia utile per diagnosticare o escludere endometriosi ovarica (A) (ESHRE, 2013).

L'American College of Radiology (ACR) sostiene che l'ecografia pelvica (transvaginale e transaddominale) sia la modalità di *imaging* preferita per la valutazione iniziale del dolore pelvico quando si sospetta un'eziologia ostetrica o ginecologica a causa della sua ampia disponibilità, della assenza di esposizione a radiazioni ionizzanti e della versatilità diagnostica (ACR, 2015; ACR, 2018; ACR, 2020).

Lo studio Doppler è parte integrante dell'ecografia pelvica (ACR, 2020), potendo contribuire a perfezionare l'orientamento diagnostico (torsione ovarica, PID, studio delle masse annessiali, dei fibromi uterini).

Concorde nel ritenere l'ecografia pelvica una tecnica utile nell'inquadramento della paziente con dolore pelvico è anche la SOGC (SOGC, 2018).

Secondo l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) pazienti con dolorabilità a livello uterino o delle sedi annessiali o con sospetto di una massa pelvica dovrebbero essere sottoposte ad ecografia transvaginale. Anche in caso di sospetta patologia infiammatoria pelvica cronica è suggerita l'esecuzione di ecografia transvaginale (ACOG, 2020), in particolare nei casi di difficile diagnosi (RCOG, 2003). Se associata all'utilizzo del Doppler l'ecografia può identificare la presenza di salpingi dilatate e infiammate e ascessi/complessi tubo-ovarici (RCOG, 2003).

Secondo le Linee Guida francesi (CNGOF/SPILF, 2020) l'ecografia pelvica non pare contribuire alla diagnosi di PID se non complicata, perché la sua sensibilità e specificità sono entrambe non elevate. Tuttavia, si raccomanda di cercare segni di PID complicata (raccolte di fluido ipoecogeno disomogeneo) o di utilizzare l'ecografia per la diagnosi differenziale (Grado C). L'attesa per l'esecuzione di un'ecografia non deve ritardare l'inizio della terapia antibiotica (CNGOF/SPILF, 2020).

Anche il RCOG considera l'ecografia transvaginale un'indagine appropriata nell'identificazione di masse annessiali in donne con dolore pelvico cronico (B) e nella diagnosi di adenomiosi (B) (RCOG, 2012).

Secondo le Linee Guida CNGOF/HAS (2018) le indagini diagnostiche di prima linea in caso di sospetta endometriosi sono l'esame obiettivo ginecologico (se possibile) e l'ecografia pelvica (Consenso degli esperti). Se all'ecografia si osserva una massa ovarica indeterminata (con aspetto non tipico di endometrioma), si consiglia ripetere l'ecografia con un esperto (Grado A) o si raccomanda la risonanza magnetica pelvica (Grado B). Le pazienti con un endometrioma spesso presentano anche lesioni di endometriosi profonda, pertanto è suggerita una valutazione ecografica dettagliata dell'intera pelvi, per la ricerca di eventuali lesioni di endometriosi profonda (Grado C). In particolare nelle pazienti con dolore pelvico cronico si raccomanda di ricercare con l'ecografia eventuali lesioni di endometriosi profonda in caso di dischezia durante le mestruazioni, di sintomi urinari ciclici

o di dispareunia profonda grave, o in caso di infertilità (Grado B). In caso di endometriosi profonda l'ecografia pelvica di secondo livello eseguita da un ecografista esperto e/o la risonanza magnetica pelvica interpretata da un radiologo esperto possono essere offerte per confermare la diagnosi (Grado B), in particolare prima di un intervento chirurgico per asportazione di endometriosi pelvica profonda, al fine di determinare se sono necessari anche eventuali procedure sull'apparato urinario o sull'intestino (Grado C).

L'ecografia pelvica per la ricerca dell'endometriosi profonda deve essere eseguita da un ecografista esperto in endometriosi (Grado B) (CNGOF/HAS, 2018).

L'ecografia pelvica e la risonanza magnetica pelvica hanno prestazioni simili per la diagnosi di endometrioma in termini di accuratezza diagnostica (Grado B) (CNGOF/HAS, 2018).

L'ecografia pelvica transvaginale eseguita da un operatore esperto in endometriosi è più sensibile della risonanza magnetica pelvica per la diagnosi di endometriosi del retto e rettosigma. L'accuratezza diagnostica dell'ecografia pelvica nella diagnosi di endometriosi profonda anteriore (lesioni vescicali) mostra una sensibilità molto variabile compresa tra il 15% e il 100% associata con un'eccellente specificità tra il 98% e il 100% (Grado C). Reperti ecografici normali non escludono la presenza di un'endometriosi profonda anteriore. L'accuratezza diagnostica dell'ecografia transvaginale è più elevata quando l'ecografista è informato dell'esistenza di endometriosi profonda. L'ecografia transvaginale è un esame più sensibile rispetto all'esame clinico per diagnosticare endometriomi, lesioni endometrioidiche dei legamenti uterosacrali e del rettosigma (Grado B). La combinazione della visita ginecologica associata all'ecografia transvaginale può aumentare la sensibilità diagnostica dell'ecografia, in particolare per la diagnosi di oblitterazione del cavo del Douglas (Grado B) (CNGOF/HAS, 2018).

Per la diagnosi di endometriosi profonda, la risonanza magnetica pelvica è più sensibile ma meno specifica dell'ecografia pelvica. Una risonanza magnetica pelvica negativa consente di escludere una endometriosi profonda con la stessa accuratezza della diagnosi laparoscopica, al contrario dell'ecografia. Un'ecografia transvaginale positiva consente di accertare la presenza di un nodulo endometrioidico profondo con una specificità sovrapponibile alla diagnosi laparoscopica al contrario della risonanza magnetica pelvica che è gravata da una serie di falsi positivi (Grado B) (CNGOF/HAS, 2018).

Non sono presenti evidenze scientifiche in grado di rispondere all'*outcome* 1 e all'*outcome* 2. Non è possibile stabilire se l'ecografia pelvica sia in grado di ridurre il numero di ricoveri nelle donne con dolore pelvico né di ridurre il numero dei giorni di degenza. È verosimile però ipotizzare che l'ecografia pelvica eseguita da un operatore esperto utilizzata come indagine diagnostica iniziale, riuscendo a distinguere tra le cause di dolore che necessitano di trattamento medico conservativo e quelle che necessitano di trattamento chirurgico urgente (ACR, 2015), possa ridurre il numero di ricoveri inappropriati e sia in grado di ridurre il numero dei giorni di degenza, fornendo elementi diagnostici indispensabili per un adeguato follow-up in corso di gestione conservativa (per esempio emoperitoneo da corpo luteo emorragico in paziente emodinamicamente stabile). Inoltre l'ecografia può potenzialmente ridurre il numero di interventi chirurgici, identificando i casi candidati a gestione conservativa.

Nella valutazione della paziente con dolore pelvico di origine ginecologica l'ecografia pelvica può aiutare nella diagnosi differenziale, distinguendo tra cause che richiedono un trattamento medico (cisti ovariche di natura funzionale, PID/*Outcome* 4) e cause che richiedono un management chirurgico in urgenza (torsione ovarica/*Outcome* 3) (ACR, 2015).

Domanda 2

Nelle donne con perdite ematiche atipiche l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per la donna?

Raccomandazione 2

L'esecuzione di ecografia pelvica è raccomandata nella donne con perdite ematiche atipiche, sia in età fertile che in postmenopausa, perché consente una diagnosi differenziale, identifica le pazienti ad alto rischio di carcinoma endometriale e contribuisce all'impostazione di un adeguato management.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA O MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Il sanguinamento uterino anomalo (Abnormal Uterine Bleeding o AUB) è rappresentato da una perdita ematica dal corpo uterino anormale in regolarità, volume, frequenza e durata.

Può essere acuto o cronico, interessando la donna in età fertile (heavy menstrual bleeding HMB/intermenstrual bleeding IMB) o in menopausa. Le cause sono distinguibili in:

- **organiche** (classificazione PALM/COEIN: polipi, adenomiosi, leiomiomi, patologia uterina maligna e iperplasia);
- **non organiche** (coagulopatie, disfunzioni ovulatorie, endometriali, iatrogeniche, non classificate).

Le cause organiche sono diagnosticabili con le tecniche di *imaging*; in premenopausa le cause più frequenti sono: polipi, adenomiosi, fibromi uterini. Sebbene in menopausa il sanguinamento uterino anomalo possa essere dovuto a cause organiche benigne (polipi, iperplasia endometriale), il carcinoma endometriale rappresenta la causa più grave ed interessa circa l'1-11% di tutte le possibili eziologie, pertanto il focus principale del workout della paziente in postmenopausa con AUB è incentrato sulla esclusione di carcinoma endometriale o lesioni precancerose (ACR, 2020).

Il NICE ritiene che l'ecografia pelvica o l'isteroscopia siano da considerarsi le strategie diagnostiche più efficaci nella valutazione della paziente con perdite ematiche atipiche. L'ecografia pelvica è la tecnica più utilizzata in quanto esame facilmente accessibile e disponibile, considerato meno invasivo rispetto all'isteroscopia. Viceversa l'isteroscopia può consentire un contestuale trattamento di patologie endouterine (fibromi sottomucosi, polipi endometriali) e può facilitare l'inserimento di LNG-IUS. L'anamnesi e la visita ginecologica possono orientare il ginecologo nella scelta della tecnica di *imaging* di prima linea nella donna con sanguinamento uterino anomalo (NICE, 2018).

Il NICE specifica di non utilizzare la sonoisterografia come esame di prima scelta nella diagnosi di HMB/"heavy menstrual bleeding" (NICE, 2018). Anche l'American College of Radiology ritiene che la sonoisterografia abbia un ruolo nella diagnosi di sanguinamento uterino anomalo nei casi in cui i reperti emersi alla ecografia transvaginale necessitino di ulteriore definizione diagnostica (ad esempio riscontro di lesioni endometriali focali all'ecografia transvaginale). Nelle donne in postmenopausa con sanguinamento uterino anomalo e ispessimento endometriale la sonoisterografia può aiutare nella diagnosi differenziale tra patologia focale e diffusa. La soluzione salina è ritenuta il mezzo di contrasto di scelta, nonostante sia descritto l'impiego da parte di alcuni autori di gel appositi (ACR, 2020).

Il NICE suggerisce inoltre di offrire un'ecografia transvaginale (preferendola all'ecografia transaddominale o alla risonanza magnetica) alle donne con sanguinamento uterino anomalo che presentano dismenorrea significativa o un utero aumentato di volume e dolente alla visita che possa suggerire la presenza di adenomiosi (NICE, 2018).

Anche secondo l'American College of Radiology (ACR, 2020) in pazienti con sanguinamento uterino anomalo l'ecografia pelvica transvaginale e transaddominale in associazione al Doppler rappresenta la tecnica di *imaging* iniziale più appropriata (ACR, 2020).

Il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) ritiene che l'ecografia transvaginale possa avere un ruolo nella diagnosi di iperplasia endometriale in pre- e postmenopausa (RCOG, 2016). Nella donna in premenopausa lo spessore e la morfologia endometriali variano in base alla fase del ciclo. Numerosi studi hanno dimostrato che lo spessore dell'endometrio in premenopausa non è un indicatore di patologia endometriale e persino in casi di spessore endometriale inferiore a 5 mm possono essere presenti polipi o altre patologie endometriali. Non esistono *cut-off* validati per il limite superiore dello spessore endometriale ritenuto normale in premenopausa (ACR, 2020). La fase del ciclo mestruale più adeguata per eseguire una ottimale valutazione ecografica dell'endometrio è la fase follicolare precoce, una volta terminata la mestruazione.

Sia in post- che in premenopausa un'ecogenicità e un'ecostruttura endometriali irregolari sono state correlate con un rischio significativo di patologia endouterina (ACR, 2020).

Anche per l'American College of Radiology (ACR) nella donna in postmenopausa con sanguinamento uterino anomalo l'ecografia transvaginale è considerata l'indagine di prima linea per la diagnosi di carcinoma endometriale (ACR, 2020).

Uno spessore endometriale di 4 mm in postmenopausa esprime un valore predittivo negativo per carcinoma endometriale di quasi il 100% (ACR, 2020).

Sebbene l'ecografia transvaginale sia sensibile nella valutazione dello spessore endometriale, essa non è affidabile nel determinare l'eziologia dell'ispessimento endometriale. Pertanto in particolare nella donna in postmenopausa un endometrio ispessito (≥ 5 mm) generalmente determina indicazione ad esecuzione di biopsia endometriale (ACR, 2020).

Si specifica tuttavia che non esiste un *cut-off* endometriale unanimemente accettato, e che è sempre consigliabile procedere parallelamente anche ad un'attenta valutazione qualitativa dell'endometrio.

Il RCOG sottolinea che sono stati proposti *cut-off* di 3 mm o 4 mm, al di sotto dei quali la probabilità di diagnosi di carcinoma endometriale è inferiore all'1% (RCOG 2016, Livello di Evidenza 2++). Tuttavia, è stato suggerito un valore di *cut-off* maggiore per le donne (sia sintomatiche che asintomatiche) che assumono terapia ormonale sostitutiva o tamoxifene (RCOG, 2016; Livello di Evidenza 2++).

In donne in menopausa con sanguinamento uterino anomalo in corso di terapia ormonale sostitutiva il French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) and the Study Group on Menopause and Hormonal Aging (GEMVI) suggerisce di eseguire l'ecografia dopo aver ultimato l'assunzione delle compresse di progestinico (se HRT sequenziale) oppure indistintamente nelle utilizzatrici di HRT combinata. In caso di singolo episodio di AUB e se lo spessore endometriale all'ecografia è inferiore o uguale a 4 mm è possibile non eseguire ulteriori accertamenti. In caso di episodi ricorrenti di AUB o se lo spessore endometriale è superiore a 4 mm sono raccomandati ulteriori accertamenti (isteroscopia e biopsia endometriale) (CNGOF/GEMVI, 2021).

Anche FOGSI (The Federation of Obstetric and Gynecological Societies of India) suggerisce l'esecuzione di ecografia in donne con AUB per valutare l'utero, gli annessi e lo spessore endometriale (Grado A, Livello 1); il Doppler aiuta in caso di sospette malformazioni artero-venose, di sospetta malignità e per differenziare tra fibromi uterini e adenomiomi (Grado B, Livello 3). Se si sospetta una lesione intracavitaria e l'isteroscopia non è disponibile si raccomanda di eseguire sonostereografia (Grado A, Livello 1) (FOGSI, 2016).

FOGSI (2016) raccomanda l'esecuzione di isteroscopia per la diagnosi di lesioni endocavitari (Grado A, Livello 1) e l'esecuzione di biopsia endometriale in caso di sanguinamento uterino anomalo:

- in donne >40 anni (Grado A, Livello 2);
- in donne <40 anni ad alto rischio di carcinoma endometriale (sanguinamenti irregolari, obesità, ipertensione, PCOS, diabete, spessore endometriale >12 mm, familiarità per k ovaio/mammella/endometrio/colon, assunzione di tamoxifene, HNPCC, AUB non responsivo a trattamento medico (Grado A, Livello 2).

Anche l'ACR concorda nel suggerire esecuzione di biopsia endometriale nelle donne ad elevato rischio di carcinoma endometriale (obesità, anovulatorietà cronica, familiarità, età, menopausa tardiva) indipendentemente dai reperti ecografici (ACR, 2020).

Infine anche nei casi in cui l'endometrio non è valutabile in modo esaustivo e conclusivo all'ecografia (a causa di adenomiosi, fibromatosi, posizione del viscere uterino, habitus della paziente) deve essere considerata l'esecuzione di una biopsia endometriale, sulla base dei fattori di rischio per carcinoma endometriale (ACR, 2020).

Non sono presenti evidenze scientifiche in grado di rispondere all'*outcome* 1 (riduzione dei ricoveri) e all'*outcome* 3 (identificazione pazienti candidabili a terapia medica). Non è possibile stabilire se l'ecografia pelvica sia in grado di ridurre il numero di ricoveri nelle donne con sanguinamento uterino anomalo, né stabilire se l'ecografia sia in grado di identificare le pazienti candidabili a terapia medica. È verosimile però ipotizzare che l'ecografia pelvica eseguita da un operatore esperto utilizzata come indagine diagnostica iniziale nella donna con perdite ematiche atipiche possa aiutare a distinguere tra le varie cause organiche di AUB, orientando il management (terapia medica o chirurgica) e riducendo il numero di ricoveri inappropriati.

Non è possibile rispondere in modo esaustivo e conclusivo alla domanda 2, in quanto non esistono *cut-off* endometriali unanimemente accettati e condivisi per stabilire l'invio della paziente con AUB (in età fertile e in postmenopausa) ad isteroscopia e/o procedure invasive. Secondo l'ACR nella donna in postmenopausa un endometrio ispessito (≥ 5 mm) generalmente determina indicazione ad esecuzione di biopsia endometriale (ACR, 2020). Uno spessore endometriale di 4 mm in postmenopausa esprime un valore predittivo negativo per carcinoma endometriale di quasi il 100% (ACR, 2020).

Domanda 3

Nelle donne con massa annessiale l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per la donna?

Raccomandazione 3

Il panel raccomanda il ricorso all'ecografia transvaginale ed eventualmente transaddominale nelle donne con massa annessiale come la metodica di *imaging* di prima scelta.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Tutte le Linee Guida presenti in letteratura definiscono l'ecografia come la metodica di *imaging* di prima scelta nello studio della massa annessiale.

Nelle Linee Guida del RCOG (2016) si specifica che l'ecografia pelvica con approccio transvaginale rappresenta la metodica di *imaging* più efficace nella valutazione delle cisti ovariche nelle donne in postmenopausa. L'approccio transaddominale va riservato a completamento della valutazione transvaginale, in particolare in caso di masse voluminose, oltre il campo consentito dallo studio endocavitario.

L'ecografia andrebbe eseguita da operatori esperti con l'utilizzo di sonde endocavitarie ad alta frequenza.

La valutazione color Doppler e gli indici vascolari non sono necessari per la valutazione iniziale di routine, così come la valutazione 3D.

L'ecografia transvaginale ha il compito di identificare le cisti 'semplici', meritevoli di montaggio conservativo, dalle cisti 'complesse', caratterizzate dalla presenza di setti di una o più tra le seguenti caratteristiche: setti completi, componenti solide, papille.

Per la valutazione morfologica il RCOG suggerisce di attenersi alla classificazione elaborata dal gruppo International Ovarian Tumor Analysis (Timmerman, 2000).

La valutazione soggettiva del rischio di malignità ('subjective assessment' e 'pattern recognition') rappresenta il parametro più efficace per discriminare le formazioni annessiali benigne dalle maligne, così da ridurre il numero delle chirurgie inutili.

Nelle raccomandazioni della SOGC (2020 e 2018) e della GOC/SOGC (2020) viene confermato il ruolo della valutazione soggettiva da parte dell'operatore, che dovrebbe classificare la massa in: benigna, probabilmente maligna o indeterminata. Un'alternativa alla valutazione soggettiva è rappresentata dall'applicazione di modelli matematici di valutazione del rischio di malignità, quali le Simple Rules (Timmerman, 2018) o ADNEX (Van Calster, 2014), entrambi sviluppati dal gruppo IOTA.

Durante la valutazione ecografica andrebbero riportati: dimensioni della lesione, laterali (mono/bilaterale) e l'origine (ovarica o extraovarica). In caso di formazione 'complessa' è opportuno segnalare la presenza di setti, componenti solide e/o papille, la presenza di ascite, di carcinosi peritoneale e aumentata vascolarizzazione della neoformazione.

Le formazioni annessiali di aspetto benigno possono essere rivalutate ecograficamente a 8-12 settimane dalla diagnosi e successivamente la frequenza dei controlli può divenire annuale per 5 anni.

Le formazioni annessiali classificate come indeterminate possono essere gestite in diversi modi: ricontrollo a breve (8-12 settimane), invio al Centro di riferimento, richiesta di *imaging* di II livello (RMN).

Le Raccomandazioni SOGC, così come il RCOG, propongono i modelli matematici di valutazione del rischio di malignità definiti dal gruppo IOTA come alternativa al pattern of recognition e in particolare le Simple Rules e ADNEX.

Le Linee Guida del NICE (2011) sottolineano l'importanza dell'ecografia e del dosaggio CA125 in caso di paziente con sintomatologia suggestiva per carcinoma ovarico.

Le Linee Guida francesi (FRANCOGYN, CNGOF, SFOG e GINECO-ARCAGY, 2019; CNGOF, 2021) distinguono la modalità di valutazione ecografica del rischio di malignità: in caso di operatore esperto è opportuno valutare la lesione secondo il pattern recognition, mentre l'operatore meno esperto è incoraggiato ad applicare i modelli matematici IOTA.

Domanda 4

Nelle donne asintomatiche in terapia ormonale sostitutiva l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per la donna?

Raccomandazione 4

Nelle donne asintomatiche in terapia ormonale sostitutiva il panel suggerisce di non eseguire una ecografia transvaginale routinaria.

Nota: Tuttavia il panel ritiene che, pur non essendoci evidenze in letteratura in merito alla utilità dell'ecografia in corso di terapia ormonale sostitutiva l'esecuzione di tale esame possa essere consigliata come valutazione basale prima dell'inizio della terapia ormonale sostitutiva e suggerisce che una valutazione periodica potrebbe portare ad una più stretta personalizzazione di dosaggi e schemi di trattamento.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Mentre non ci sono suggerimenti nelle Linee Guida riguardo alla donna asintomatica in TOS, in caso di sanguinamento uterino anomalo in una donna in menopausa in TOS si consiglia di eseguire un'ecografia pelvica, al termine della sequenza progestinica in caso di TOS sequenziale o qualunque sia il periodo in caso di THM combinata (consulenza dell'esperto).

La sensibilità della misurazione dello spessore endometriale mediante ultrasuoni per la rilevazione del cancro dell'endometrio nelle donne con AUB su TOS è del 100%, la specificità del 60%, il valore predittivo positivo del 25% e il valore predittivo negativo del 100% quando si assume uno spessore di 4 mm come limite superiore della norma. Nelle pazienti in TOS che presentano AUB recidivanti, sono raccomandate ulteriori procedure diagnostiche complementari (isteroscopia + istologia) (Grado A) (CNGOF e GEMV, 2021).

Il RCOG sottolinea che sono stati proposti *cut-off* di 3 mm o 4 mm, al di sotto dei quali la probabilità di diagnosi di carcinoma endometriale è inferiore all'1% (RCOG, 2016; Livello di Raccomandazione 2++). Tuttavia, è stato suggerito un valore di *cut-off* maggiore per le donne (sia sintomatiche che asintomatiche) che assumono terapia ormonale sostitutiva o tamoxifene (RCOG, 2016; Livello di Raccomandazione 2++).

Non si deve proporre un monitoraggio dello spessore endometriale durante il trattamento per l'atrofia vulvo-vaginale (NICE, 2020).

Domanda 5

Nella popolazione generale asintomatica l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per le donne?

Raccomandazione 5

Nella popolazione generale asintomatica l'ecografia transvaginale di routine non è indicata.

Nota: Il panel, pur evidenziando che non vi sono elementi della letteratura a favore dell'esame ecografico routinario, prende atto che l'utilizzo della ecografia ginecologica è molto diffusa come ecografia complementare alla visita.

➡ RACCOMANDAZIONE NEGATIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Secondo i criteri di appropriatezza dell'American College of Radiology (ACR Appropriateness criteria Ovarian Cancer Screening, 2020) non vi sono evidenze di letteratura che supportano il fallimento dei programmi di *screening* per il tumore ovarico nella popolazione generale è sottolineato anche nelle Linee Guida delle British Gynecological Cancer Society (2017), AHRQ (2018), SIGN (2018) e Cancer Australia (2019).

Tutte le sopracitate Linee Guida rimarcano l'impossibilità di diagnosi precoce del tumore ovarico e l'assenza di beneficio sulla mortalità cancro-specifica nelle pazienti incluse nei programmi di *screening* che prevedevano l'ecografia transvaginale annuale associata o meno al dosaggio di CA125.

In merito alla diagnosi precoce del tumore endometriale, lo *screening* nella popolazione generale asintomatica non è raccomandato dalle principali Società scientifiche (Cancer Australia, 2019; BCGS, 2017), in particolare per il rischio di falsi positivi che può portare a ulteriori indagini diagnostiche non necessarie e accrescere l'ansia nelle pazienti.

Nella Cochrane del 2014 (Crosbie, Morrison, 2014) tuttavia, in considerazione dell'incremento dell'incidenza del tumore endometriale per il diffondersi dei fattori di rischio quali l'obesità, viene suggerita una stratificazione del rischio nelle pazienti da avviare a percorsi di sorveglianza personalizzati.

Domanda 6

Nella popolazione a rischio oncologico ereditario familiare l'esecuzione di un'ecografia transvaginale porta ad un miglioramento degli esiti importanti per le donne?

Raccomandazione 6

Nella popolazione a rischio oncologico ereditario familiare asintomatica (MUTAZIONE BRCA 1 e 2 mutazione dei geni coinvolti nel meccanismo del mismatch repair [MMR] con diagnosi di Sindrome di Lynch di tipo II) il panel suggerisce di eseguire la chirurgia profilattica e solo qualora la paziente non accetti la proposta o desideri posticipare la procedura chirurgica il monitoraggio ecografico può essere considerato a partire dai 30-35 anni. La letteratura non definisce l'esatto intervallo di tempo il panel suggerisce una ecografia ogni 6 mesi associata a CA125.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Nel Position statement di Cancer Australia del 2019 viene sottolineato come in donne a rischio elevato o potenzialmente elevato per tumore ovarico non vi sia evidenza che alcun *test* (visita ginecologica, dosaggio CA125 o altri marcatori, ecografia) o combinazione di *test* risulti in una riduzione della mortalità per tumore ovarico.

La stessa conclusione viene riportata nelle Linee Guida della Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2018) e nelle Raccomandazioni del RCOG (2015).

Nel documento del RCOG in particolare si raccomanda di non offrire la possibilità di sorveglianza conservativa alla chirurgia profilattica.

In questo subset di pazienti non sono stati condotti trials randomizzati analoghi a quelli per la popolazione generale asintomatica; nelle Linee Guida dell'ACR (2017) vengono riportati numerosi studi ma tutti relativamente su un campione piccolo ed eterogeneo (spesso considerano un mix di pazienti in pre- e postmenopausa).

Lo studio più ampio condotto nella popolazione ad elevato rischio per tumore ovarico è lo UK Familial Ovarian Cancer *Screening Study* (Rosenthal et al., 2013) che ha valutato l'impiego seriato dell'ecografia e dosaggio CA125 in 4.348 donne con uno stimato lifetime-risk di sviluppare tumore ovarico >10%. Nella fase I del trial la valutazione ecografica annuale associata al dosaggio del CA 125 ha contribuito a migliorare il tasso di citoriduzione ottimale sebbene con scarsa sensibilità per la diagnosi del tumore in stadio precoce.

Nella fase II del trial (Rosenthal et al., 2017) la schedula dello *screening* è stata intensificata con controlli ogni 4 mesi: i risultati finali della fase II mostrano uno shift significativo verso stadio precoce del tumore alla diagnosi, sebbene non sia noto l'impatto sulla mortalità.

Nelle Linee Guida del National Cancer Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2021) viene riportato come un protocollo di *screening* basato su ecografia e dosaggio CA125 nelle donne ad elevato rischio per tumore ovarico possa potenzialmente consentire una diagnosi precoce del tumore, sebbene rimanga ignoto l'impatto sulla sopravvivenza. La chirurgia profilattica resta lo standard di cura per le portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA 1/2; l'ecografia associata al dosaggio del CA125 viene suggerita nel documento del NCCN come possibilità a giudizio del clinico nelle donne a partire dai 30-35 anni che rifiutano o posticipano la chirurgia di riduzione del rischio.

In merito alle pazienti ad elevato rischio per tumore endometriale, nelle donne con nota o sospetta mutazione in uno dei geni responsabili del DNA mismatch repair, andrebbe offerto annualmente un campionamento dell'endometrio a partire dai 30-35 anni. L'ecografia transvaginale non ha un ruolo nello *screening* per il carcinoma dell'endometrio nelle donne ad alto rischio premenopausa, sebbene possa avere un ruolo nella valutazione degli annessi in questo sottogruppo di pazienti (Auranen, Joutsiniemi, 2011).

BIBLIOGRAFIA

- ACOG, (2020). Chronic Pelvic Pain. Practice Bulletin, Number 218. Obstet Gynecol. 2020 Mar;135(3):e98-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003716. PMID: 32080051.
- ACR, (2015). Acute Pelvic Pain in the Reproductive Age Group. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://acsearch.acr.org/docs/69503/Narrative/>
- ACR, (2018). Postmenopausal Subacute or Chronic Pelvic Pain. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://acsearch.acr.org/docs/3102399/Narrative/>
- ACR, (2020). Appropriateness Criteria Abnormal Uterine Bleeding. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://acsearch.acr.org/docs/69458/Narrative/>
- ACR, (2020). Postmenopausal Acute Pelvic Pain. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://acsearch.acr.org/docs/3102398/Narrative/>
- AHQR (2018) Evidence Synthesis, No. 157 Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493399/pdf/Bookshelf_NBK493399.pdf
- Andriole, G.L., Crawford, E.D., Grubb, R.L. 3rd. et al., (2012); PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst. Jan 18. 104(2), 125-32.
- Auranen, A., Joutsiniemi, T., (2011). A systematic review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta Obstet Gynecol Scand. May. 90(5), 437-44.
- Buys, S.S., Partridge, E., Black, A. et al., (2011); PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. JAMA. 305(22), 2295-303. doi: 10.1001/jama.20.
- Cancer Australia, (2019). Position Statement -Testing for ovarian cancer in asymptomatic women: Technical Rep [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/publications/technical-report-position-statement-testing-ovarian-cancer-asymptomatic-women/pdf/cancer_care_-_gynaecological_cancers_-_ovarian_cancer_position_-_final_approved_for_website.pdf
- CNGOF and GEMVi, (2021). Management of side effects under hormonal replacement therapy in menopausal women: Abnormal uterine bleeding. Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol 49(5):474-484. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.028. Epub 2021 Mar 20.
- CNGOF/HAS, (2018). Diagnostic performance of MR imaging, coloscan and MRI/CT enterography for the diagnosis of pelvic endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines.
- Gynecol Obstet Fertil Senol 46(3):177-184. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.023. Epub 2018 Mar 11.
- CNGOF/HAS, (2018). Épidémiologie et stratégie diagnostique, RPC Endométriose CNGOF-HAS Epidemiology and diagnosis strategy: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol 46(3):223-230. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.012. Epub 2018 Mar 13.
- CNGOF/HAS, (2018). Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines- Short version. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018 Sep;47(7):265-274. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.06.003. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29920379
- CNGOF/HAS, (2018). Performances and place of sonography in the diagnostic of endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Mar;46(3):185-199. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.026. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29544709
- CNGOF; Bourdel N, Huchon C, Abdel Wahab C, et al. (2021) Borderline ovarian tumors: Guidelines from the French national college of obstetricians and gynecologists (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 256:492-501. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.045. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33262005.
- Crosbie, E., Morrison, J., (2014). The emerging epidemic of endometrial cancer: time to take action. Cochrane Database Syst Rev. 22;(12): ED000095. doi: 10.1002/14651858.ED000095.
- Daly, M. B., Pal, T., Berry, M. P. et al., (2021). NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw 19, 1, 77-102, doi: 10.6004/jnccn.2021.0001

- Elmasry, K., Davies, A.J., Evans, D.G. et al., (2009). Strategies for endometrial screening in the Lynch syndrome population: a patient acceptability study. *Fam Cancer*. 8(4), 431e9.
- ESHRE, (2013). Management of women with endometriosis. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Endometriosis-guideline>
- FOGSI, (2016). Management Guidelines of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive period. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <http://www.fogsi.org/wp-content/uploads/2016/02/gcpr-on-aub.pdf>
- Fotopoulou, C., Hall, M., Cruickshank, D. et al., (2017). British Gynaecological Cancer Society (BGCS) epithelial ovarian/fallopian tube/primary peritoneal cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 123-139. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.016. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28457647.
- FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY- Lavoue V, Huchon C, Akladios C, Alfonsi P, et al. (2019) Management of epithelial cancer of the ovary, fallopian tube, and primary peritoneum. Long text of the Joint French Clinical Practice Guidelines issued by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, and GINECO-ARCAGY, and endorsed by INCa. Part 1: Diagnostic exploration and staging, surgery, perioperative care, and pathology. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 48(6):369-378. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.03.017. Epub 2019 Mar 30. PMID: 30936027.
- French National College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) and the French-language Society for Infectious Diseases (SPILF), (2020). Pelvic inflammatory diseases: Updated French guidelines *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 49(5):101714. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101714. Epub 2020 Feb 20
- Gaarenstroom, K.N., van der Hiel, B., Tollenaar, R.A. et al., (2006). Efficacy of screening women at high risk of hereditary ovarian cancer: results of an 11-year cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 16(Suppl 1), 54-9. Citati in RCOG 2015
- Hamdaoui, N., Boubli, L., (2021). Management of side effects under hormonal replacement therapy in menopausal women: Abnormal uterine bleeding. *Postmenopausal women management: CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines. Gynecologie Obstetrique Fertilité & Senologie*. 49, 474-484
- Hogg, R., Friedlander, M., (2004). Biology of epithelial ovarian cancer: implications for screening women at high genetic risk. *J Clin Oncol*. 22, 1315-27. Citati in RCOG 2015
- Jacobs, I.J., Menon, U., Ryan, A. et al., (2016). Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 387(10022), 945-956. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01224-6. Epub 2015 Dec 17. Erratum in: *Lancet*. 2016 Mar 5. 387(10022), 944. Erratum in: *Lancet*. 2016 Mar 5. 387(10022), 944. PMID: 26707054; PM CID: PMC4779792.
- Kobayashi, H., Yamada, Y., Sado, T. et al., (2008). A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 18(3), 414-20 doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01035.x. Epub 2007 Jul 21. PMID: 17645503.
- Le T, Giede C. (2018) SOGC No. 230-Initial Evaluation and Referral Guidelines for Management of Pelvic/Ovarian Masses. *J Obstet Gynaecol Can*. 40(3):e223-e229. doi: 10.1016/j.jogc.2018.01.016. PMID: 29525047.
- Menon, U., Gentry-Maharaj, A., Hallett, R. et al., (2009). Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 10(4), 327-40. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9. Epub 2009 Mar 11. PMID: 19282241.
- NICE (2011) Ovarian cancer: recognition and initial management (CG122). [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/ovarian-cancer-recognition-and-initial-management-pdf-35109446543557>
- NICE, (2017). Endometriosis: diagnosis and management. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/resources/endometriosis-diagnosis-and-management-pdf-1837632548293>
- NICE, (2021). Heavy menstrual bleeding: assessment and management. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>
- NICE Guidelines, (2020). Menopause: diagnosis and management. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021] Disponibile da: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/resources/menopause-diagnosis-and-management-pdf-1837330217413>
- Olivier, R.I., Lubsen-Brandsma, M.A., Verhoef, S. et al., (2006). CA125 and transvaginal ultrasound mo-

nitroting in high-risk women cannot prevent the diagnosis of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 100, 20-6. Citati in RCOG 2015

- Pandharipande, P.V., Lowry, K.P., Reinhold, C. et al., (2017). ACR Appropriateness Criteria® Ovarian Cancer Screening. *J Am Coll Radiol.* (11S), S490-S499. doi: 10.1016/j.jacr.2017.08.049.
- RCOG, (2012). The Initial Management of Chronic Pelvic Pain. Green-top Guideline No. 41 May 2012. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_41.pdf
- RCOG, (2016a). Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. 67 RCOG/BSGE Joint Guideline. February. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf
- RCOG (2016b) The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women Green-top Guideline No. 34. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_34.pdf
- Rosenthal, A.N., Fraser, L., Manchanda, R. et al., (2013). Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol.* 31, 49-57.
- Rosenthal, A.N., Fraser, L.S.M., Philpott, S. et al., (2017); United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study collaborators. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol* [online]. May 1. 35(13), 1411-1420. doi: 10.1200/JCO.2016.69.9330. Epub 2017 Feb 27. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2017 Aug 10. 35(23), 2722. PMID: 28240969; PM CID: PMC5455461.
- Salvador S, Scott S, Glanc P et al., (2020) SOGC Guideline No. 403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses. *J Obstet Gynaecol Can.* 42(8):1021-1029.e3. doi: 10.1016/j.jogc.2019.08.044. PMID: 32736853.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network -SIGN (2018) Management of epithelial ovarian cancer. (SIGN publication no. 135). [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.sign.ac.uk/media/1073/sign135_oct2018.pdf
- SOGC, (2018). No. 164-Consensus Guidelines for the Management of Chronic Pelvic Pain. *J Obstet Gynaecol Can* 40(11):e747-e787. doi: 10.1016/j.jogc.2018.08.015.
- Stirling, D., Evans, D.G., Pichert, G. et al., (2005). Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol.* 23, 5588-96. Citati in RCOG 2016b
- Timmerman, D., Valentin, L., Bourne, T.H. et al., (2000); International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 16(5), 500-5, doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x. PMID: 11169340. Citato da RCOG 2016b
- Timmerman, D., Testa, A.C., Bourne, T. et al., (2008). Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 31(6), 681-90. doi: 10.1002/uog.5365. PMID: 18504770. citato da SOGC 2020
- Van Calster, B., Van Hoorde, K., Valentin, L. et al., (2014); International Ovarian Tumour Analysis Group. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 349, g5920. doi: 10.1136/bmj.g5920. PMID: 25320247; PM CID: PMC4198550. Citato da SOGC 2020; GOC/SOGC 2020; SOGC 2018
- Van der Velde, N.M., Mourits, M.J., Arts, H.J. et al., (2009). Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer.* 124, 919-23. Citati in RCOG 2015
- van Nagell, J.R. Jr., Miller, R.W., DeSimone, C.P. et al., (2011). Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstet Gynecol.* 118(6), 1212-1221. doi: 10.1097/AOG.0b013e318238d030. PMID: 22105249.
- Vuento, M.H., Pirhonen, J.P., Makinen, J.I. et al., (1999). Screening for endometrial cancer in asymptomatic postmenopausal women with conventional and colour Doppler sonography. *Br J Obstet Gynaecol.* 106(1), 14e20.
- Wolfman W, Thurston J, Yeung G et al., (2020) SOGC Guideline No. 404: Initial Investigation and Management of Benign Ovarian Masses. *J Obstet Gynaecol Can.* 42(8):1040-1050.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2020.01.014. PMID: 32736855.

9. ECOGRAFIA OFFICE

Introduzione

L'ecografia office (o ecografia di supporto) è un esame ecografico utilizzato come ausilio alla visita clinica ostetrico-ginecologica per rispondere a quesiti specifici.

L'ecografia office può essere eseguita nel corso di visita ostetrica o ginecologica negli ambulatori, in pronto soccorso o nei reparti di degenza, da medici e da ostetriche, dopo opportuno *training* teorico-pratico.

La maggior parte delle prove di efficacia relative a questo argomento fa riferimento al suo utilizzo da parte di medici di medicina d'urgenza e di medicina generale, che si trovano a valutare una paziente con una possibile problematica di tipo ostetrico-ginecologico.

L'ecografia office va chiaramente distinta dall'esame ecografico "standard": nel primo caso, infatti, il clinico utilizzerà il supporto ecografico soltanto per ottenere informazioni limitate, a completamento della visita ostetrico-ginecologica; nel secondo caso, invece, verrà eseguito un esame completo che deve includere tutte le valutazioni previste dai protocolli degli specifici esami ecografici previsti da queste Linee Guida.

L'ecografia office può essere di supporto nel servizio di pronto soccorso ostetrico-ginecologico e nelle unità operative di ostetricia e ginecologia consentendo di limitare la pressione sugli ambulatori dedicati all'ecografia standard.

Qualora all'ecografia office si evidenzino reperti che si discostano dalla normalità, andrà prescritta un'ecografia standard.

L'ecografia office non costituisce un esame che si accompagna al rilascio di un referto o di immagini, ma le informazioni ottenute servono solo a supportare in tempo reale l'operato clinico.

A tal scopo, la SIEOG ha ritenuto opportuno produrre un protocollo di esecuzione della ecografia office, pubblicato nell'allegato alle Linee Guida.

Raccomandazioni

Domanda 1

L'ecografia office nei casi di emergenze/urgenze ostetriche e ginecologiche può migliorare gli *outcome* importanti per la donna?

Raccomandazione 1

Nei casi di emergenze/urgenze si suggerisce l'esecuzione di un'ecografia office per favorire l'identificazione di alcune patologie organiche e ridurre i tempi di degenza.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA STUDI PRIMARI E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Non ci sono studi relativi all'utilizzo dell'ecografia office in pronto soccorso ostetrico-ginecologico, ma le evidenze fanno riferimento al suo utilizzo da parte di medici di medicina d'urgenza in pronto soccorso generale.

In relazione a tali settings, sono riportate due metanalisi sull'utilità dell'ecografia office nella diagnosi di gravidanza extrauterina (Sorensen, Hunskaar, 2019).

Secondo una metanalisi, che include 10 studi osservazionali, l'utilizzo dell'ecografia office può facilitare la diagnosi di gravidanza extrauterina in settings di emergenza/urgenza. È stato stimato che la visualizzazione di una gravidanza intrauterina con ecografia office è in grado di escludere una gravidanza extrauterina con una sensibilità del 97% (95% IC 92%-99%) e una specificità del 71% (95% IC 60%-80%) (Stein et al., 2010).

Una metanalisi di 5 studi osservazionali e un RCT ha dimostrato che, in caso di pazienti sintomatiche nelle prime settimane di gravidanza, l'utilizzo dell'ecografia office è in grado di ridurre il tempo di permanenza delle pazienti presso il pronto soccorso (riduzione media di 73,8 min; 95% IC 49,1-98,6 min) (Beals et al., 2019).

Uno studio osservazionale retrospettivo conclude che l'utilizzo dell'ecografia come complemento dell'esame clinico in setting di emergenza/urgenza, può favorire l'individuazione di pazienti non-critici che richiedono un ricovero per un intervento d'urgenza o per l'inizio di un trattamento farmacologico (Golea et al., 2016).

Non ci sono dati relativi all'impatto sulla mortalità materna e sugli accessi in terapia intensiva.

Domanda 2

L'ecografia complementare effettuata nei casi in cui la visita ginecologica ambulatoriale non consenta una soddisfacente valutazione clinica può determinare un miglioramento degli *outcome* importanti per la donna?

Raccomandazione 2

Nei casi in cui la visita ginecologica ambulatoriale non consenta una soddisfacente valutazione clinica, l'utilizzo di un'ecografia complementare alla visita per migliorare gli *outcome* importanti per la donna non è supportato da evidenze. Il panel di esperti, tuttavia, ritiene che l'esecuzione di una ecografia complementare alla visita da parte di ginecologi adeguatamente formati possa ridurre il ricorso ad ulteriori esami strumentali e debba quindi esser considerato.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

L'utilizzo dell'ecografia complementare alla visita ginecologica ambulatoriale è largamente diffuso. Una survey condotta in Australia, conclude che la maggior parte dei ginecologi che eseguono un'ecografia nel corso di una visita ginecologica, non richiedono un'ecografia specialistica addizionale se non riscontrano alterazioni (Van der Wal, Robson, Choong, 2013).

Non ci sono dati relativi all'utilità dell'ecografia complementare nei casi in cui l'esame clinico non è soddisfacente in un setting ambulatoriale.

Domanda 3

La valutazione ecografica della falda massima nella gravidanza post-termine migliora l'*outcome* perinatale?

Raccomandazione 3

Il panel raccomanda una valutazione ecografica della falda massima nell'ambito del monitoraggio clinico delle gravidanze post-termine.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ BASSA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Secondo le Linee Guida NICE (NICE, 2019) e le Linee Guida dell'Australian Government Department of Health (Australian Government Department of Health, 2021), la valutazione della falda massima nella gravidanza post-termine andrebbe offerta almeno due volte a settimana, nelle pazienti che rifiutano l'induzione dopo 42 settimane, mentre la SOGC (SOGC, 2017) (Raccomandazione I-A) raccomanda una valutazione del liquido amniotico a partire da 41+0 settimane. Non è raccomandato l'utilizzo di alcun monitoraggio antenatale per le gravidanze fino a 41 settimane (qualità delle evidenze: molto bassa) (KCE, 2015).

L'oligoidramnios, anche se associato ad un aumentato rischio di morte endouterina, liquido tinto di meconio, ritardo di crescita intrauterino, anomalie cardiocografiche e taglio cesareo, ha un valore diagnostico nel predire *outcome* sfavorevoli, solo moderato (Vayssiere et al., 2013).

Secondo una metanalisi che include 657 casi di oligoidramnios isolato (definito come AFI <5 cm) e 3.216 controlli tra 37 e 42 settimane di gestazione, l'oligoidramnios isolato si associa ad un maggior numero di interventi ostetrici (OR 2,46; 95% IC 1,03-2,58). Non sono state, invece, osservate differenze relative ad altri *outcome*, come incidenza di feti SGA (OR 1,4; 95% IC 0,38-5-22), o ricoveri in terapia intensiva neonatale (OR 1,33; 95% IC 0,50-3,36) (Rossi, Prefumo, 2013).

Domanda 4

La valutazione ecografica della presentazione fetale complementare alla visita ostetrica alla presa in carico della paziente o nel III trimestre avanzato può determinare un miglioramento degli *outcome* importanti per la donna?

Raccomandazione 4

Si suggerisce l'esecuzione di un'ecografia per valutare la presentazione fetale nei casi dubbi o nel sospetto di presentazione di podice alla visita ostetrica eseguita alla presa in carico della gestante o nel III trimestre avanzato.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E DA UNA REVISIONE SISTEMATICA DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Secondo le Linee Guida sul management della presentazione di podice a termine del Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists e dell'Australian Government Department of Health, in caso di dubbio o nel sospetto di una presentazione di podice, un'ecografia andrebbe effettuata per confermare la presentazione (RANZCOG, 2016; Australian Government Department of Health, 2021).

Secondo uno studio di coorte prospettico che includeva 3.879 donne nullipare, l'introduzione di uno *screening* ecografico universale a 36 settimane determinerebbe una riduzione del tasso di tagli cesarei di emergenza di 0,7 punti percentuali. Dei 179 casi di presentazione podalica riscontrati in questa coorte all'esame ecografico, soltanto il 44,1% dei casi era stato sospettato sulla base dell'esame clinico (Wastlund et al., 2019). Non ci sono evidenze relative all'impatto che la valutazione ecografica della presentazione fetale potrebbe avere sul numero di rivolgimenti per manovre esterne.

Domanda 5

La valutazione ecografica del battito cardiaco fetale nei casi dubbi all'esame cardiocografico migliora gli *outcome* materno-fetali?

Raccomandazione 5

Il panel ritiene che in tutti i casi in cui sia difficile il riscontro cardiocografico del battito cardiaco fetale, la valutazione ecografica possa aiutare nel corretto posizionamento della sonda cardiocografica e permettere una valutazione rapida e veritiera della frequenza cardiaca fetale. Tale raccomandazione si basa sulla opinione del panel non essendovi evidenze scientifiche su questo aspetto.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ QUALITÀ DELLE PROVE SCIENTIFICHE: NON VI SONO EVIDENZE SCIENTIFICHE

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Non ci sono evidenze scientifiche in merito alla valutazione ecografica del battito cardiaco fetale nei casi dubbi all'esame cardiocografico, tuttavia, sulla base dell'esperienza clinica, si ritiene che in tutti i casi in cui sia difficile il riscontro cardiocografico del battito cardiaco fetale o ci siano dei dubbi di sovrapposizione col battito materno, l'ecografia possa aiutare nel corretto posizionamento della sonda cardiocografica e possa permettere una valutazione rapida e veritiera della frequenza cardiaca fetale.

Domanda 6

La valutazione ecografica della localizzazione placentare al terzo trimestre di gravidanza nelle pazienti che giungono in pronto soccorso con metrorragia migliora gli *outcome* materno-fetali?

Raccomandazione 6

Nelle donne che presentano metrorragia nel terzo trimestre di gravidanza la valutazione ecografica della localizzazione placentare può esser eseguita come ecografia office in pronto soccorso nei casi in cui non sia disponibile personale medico ostetrico ginecologico adeguatamente formato per una ecografia diagnostica.

Tale raccomandazione si basa sull'opinione del panel che non ritiene tale ecografia classificabile come ecografia office.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA CONDIZIONATA

➡ QUALITÀ DELLE PROVE SCIENTIFICHE: NON VI SONO EVIDENZE SCIENTIFICHE

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Per la valutazione ecografica della localizzazione placentare si rimanda al capitolo sull'ecografia del III trimestre e al relativo PICO.

Il panel ritiene che la localizzazione placentare sia una valutazione ecografica complessa e richieda delle competenze che vanno oltre le finalità di un'ecografia office.

Non ci sono, inoltre, evidenze che l'introduzione di tale valutazione nell'ambito di un'ecografia office, effettuata in pronto soccorso in pazienti con metrorragia, possa determinare un miglioramento degli *outcome* materno-fetali considerati.

BIBLIOGRAFIA

- Australian Government Department of Health, (2021). Pregnancy Care Guidelines. [online]. Marzo. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2021/02/pregnancy-care-guidelines-pregnancy-care-guidelines.pdf>

- Beals, T., Naraghi, L., Grossestreuer, A. et al., (2019). Point of care ultrasound is associated with decreased ED length of stay for symptomatic early pregnancy. *Am J Emerg Med.* 37(6), 1165-1168.
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), (2015). KCE report 248cs what are the recommended clinical assessment and screening tests during pregnancy? [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_248Cs_assessments_and_test_during_pregnancy_Synthesis_0.pdf
- Delaney, M., Roggensack, A., (2017). SOGC No. 214-Guidelines for the Management of Pregnancy at 41+0 to 42+0 Weeks. *J Obstet Gynaecol Can.* Aug. 39(8), e164-e174. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.020. PMID: 28729108.
- Golea, A.C., Muresan, E.G.P., Lacan, S.S. et al., (2016). Ultrasonography as integrated tool in clinical decision-making in the Emergency Department. *Med Ultrason.* 18(4), 419-424. DOI: 10.11152/mu-866
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (2019). Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline [CG62] Published date: 26 March 2008. Last updated: 04 February 2019.
- RANZCOG, (2016). Management of Breech Presentation at Term. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: [https://ranzcoг.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-breech-presentation-at-term-\(C-Obs-11\)-Review-July-2016.pdf?ext=.pdf](https://ranzcoг.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Management-of-breech-presentation-at-term-(C-Obs-11)-Review-July-2016.pdf?ext=.pdf).
- Rossi, A.C., Prefumo, F. (2013). Perinatal outcomes of isolated oligohydramnios at term and post-term pregnancy: a systematic review of literature with meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Jul. 169(2), 149-54. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.011. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23561019.
- Sorensen, B., Hunskaar, S., (2019). Point-of-care ultrasound in primary care: a systematic review of generalist performed point-of-care ultrasound in unselected populations. *Ultrasound J* 11(1):31. doi: 10.1186/s13089-019-0145-4.
- Stein, J.C., Wang, R., Adler, N. et al., (2010). Emergency Physician Ultrasonography for evaluating patients at risk for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Annals of Emergency Medicine.* Dec. 56(6), 674-83. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.06.563. Epub 2010 Sep 15.
- Van Der Wal, S., Robson, S.J., Choong, S., (2013). Is bedside ultrasound now a routine part of specialist obstetrics and gynaecology outpatient consultation? *Australas J Ultrasound Med.* [online]. Nov. 16(4), 190-192. doi: 10.1002/j.2205-0140.2013.tb00246.x. Epub 2015 Dec 31. PMID: 28191196; PMCID: PMC5030056.
- Vayssi re, C., Haumonte, J.B., Chantry, A. et al., (2013); French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Jul. 169(1), 10-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.01.026. Epub 2013 Feb 20. PMID: 23434325.
- Wastlund, D., Moraitis, A.A., Dacey, A. et al., (2019). Screening for breech presentation using universal late-pregnancy ultrasonography: A prospective cohort study and cost effectiveness analysis. *PLoS Med.* Apr 16. 16(4), e1002778. doi: 10.1371/journal.pmed.1002778. PMID: 30990808; PMCID: PMC6467368.

10. ECOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Introduzione

Con il termine ecografia di riferimento si intende indicare una ecografia particolarmente approfondita eseguita da medici esperti, con apparecchiature ecografiche di alto livello per approfondire quadri ecografici fetali sospetti evidenziati all'esame di *screening*, o per condizioni specifiche materne di elevato rischio malformativo fetale.

Esistono ecografie di riferimento come l'ecocardiografia fetale o la neurosonografia fetale, volte ad escludere o a confermare anomalie congenite fetali di specifici distretti anatomici fetali. Come tutti gli esami diagnostici, non può essere eseguito in tutta la popolazione di gestanti, ma solo su specifiche indicazioni materne o fetali. Infatti, come evidenziato in una Linea Guida di alta qualità (Sussman et al., 2021), non vi è letteratura rilevante a supporto dell'esecuzione dell'ecocardiografia fetale nella popolazione di donne a basso rischio. Il processo assistenziale necessario per la definizione della patologia malformativa fetale, la ricerca di eventuali altre patologie strutturali associate, la definizione prognostica della patologia, la messa in atto di altre metodiche di diagnostica invasive (CVS, amniocentesi) o non invasive (ecocardiografia fetale, neurosonografia fetale, RMN) richiede un approccio multidisciplinare che necessita oltre alla disponibilità di Ostetrici esperti in Medicina Fetale, del contributo di Professionisti afferenti alle Specialità Pediatriche, nonché degli Specialisti in Genetica e in Psicologia clinica.

Solo in alcune regioni italiane sono stati individuati formalmente, mediante delibere regionali, Centri di Diagnosi Prenatale o di Medicina Materno-Fetale facendo riferimento a criteri di qualità ed esperienza degli operatori, caratteristiche strutturali organizzative e tecnologiche del Centro di ecografia a cui riferire questi casi per una ecografia diagnostica approfondita.

È quindi necessario che venga formalizzata l'attribuzione di questo ruolo su base regionale in tutto il territorio italiano e che si giunga ad un riconoscimento formale di tali ecografie che, per le risorse impiegate in termini di tempo, apparecchiature tecnologiche, multidisciplinarietà e necessità di operatori particolarmente esperti non possono essere equiparate, anche dal punto della valorizzazione nell'ambito del SSN, alle ecografie routinarie di *screening*.

Raccomandazioni

Domanda 1

Nella paziente gravida a rischio* di malformazione fetale è utile eseguire una ecografia di riferimento per lo studio dettagliato dell'anatomia fetale?

*Almeno un fattore di rischio materno:

- Diabete
- Obesità
- PMA
- Familiarità per malformazione
- Infezioni materne (TORCH)
- Assunzione/Esposizione a teratogeni
- Rischio di anemia fetale (infezione da Parvovirus B19 o Coombs indiretto positivo a titolo elevato)

Almeno un fattore di rischio fetale:

- Aspetti ecografici anomali allo *screening*
- NT aumentata

Raccomandazione 1

In tutte le donne con almeno un significativo fattore di rischio materno o fetale per malformazione congenita fetale è raccomandata l'esecuzione di ecografia di riferimento per lo studio dettagliato dell'anatomia fetale.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA E REVISIONI SISTEMATICHE DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura ed interpretazione delle prove

Fattori materni

Diabete in gravidanza

Le Linee Guida WHO (2016) riportano che le donne con iperglicemia rilevata durante la gravidanza sono a maggior rischio di esiti sfavorevoli. Sia il diabete di tipo 1 che il diabete di tipo 2 in gravidanza sono caratterizzati da un rischio materno e fetale significativamente maggiore rispetto al diabete gestazionale (GDM). Gli esiti fetali e materni sono direttamente correlati al grado di controllo glicemico materno. Le Linee Guida WHO (2016) riportano che il management di una condizione di diabete mellito in gravidanza, soprattutto se individuato nel primo trimestre, è diverso da quello del diabete gestazionale.

Le malformazioni maggiori sono la causa principale di mortalità perinatale nelle gravidanze complicate da diabete pregravidico. Per quanto attiene alle malformazioni nei feti di madre con diabete pregravidico le Linee Guida dell'ACOG del 2018 riportano una incidenza compresa fra il 6 ed il 12%. Le malformazioni maggiormente riportate consistono in difetti cardiaci complessi, anomalie del sistema nervoso centrale (in special modo anencefalia e spina bifida), anomalie scheletriche (ad es. agenesia sacrale). Le Linee Guida del SIGN, edite nel 2017, raccomandano come buona pratica nelle donne gravide con diabete preesistente alla gravidanza l'effettuazione di una ecografia dettagliata a 20-22 settimane di età gestazionale. La Società Italiana di Diabetologia nel 2018 riporta che la modalità di sorveglianza del feto dipenderà dalla severità dell'iperglicemia materna unita alla coesistenza di eventuali altri fattori di rischio; in esse viene infatti riportato che, nel caso in cui la diagnosi di diabete venga posta prima della 14^a settimana di età gestazionale è raccomandato una ecografia di riferimento.

La conclusione del gruppo di lavoro è di raccomandare l'esecuzione dell'ecografia di riferimento in caso di diabete pregestazionale o diabete manifesto diagnosticato entro il I trimestre di gravidanza.

Obesità

L'incidenza dell'obesità in gravidanza è aumentata in modo importante in tutti i Paesi anche se in modo diverso. In Italia si registra una incidenza di questa condizione in donne in età riproduttiva nel 10% circa nelle gravide. Per quanto attiene alla gestione clinica le Queensland Clinical Guidelines (2020), riportano come ci sia una quantità modesta di evidenze scientifiche di elevata qualità utili nel definire il management dell'obesità in gravidanza; peraltro viene riportato come l'Indice di Massa Corporea (IMC) sia un parametro molto più efficace rispetto alla sola misura del peso per determinare l'*outcome* materno e neonatale. Pertanto è raccomandato il calcolo dell'IMC, altrimenti noto come BMI, già al primo controllo clinico impiegando il peso pregravidico o il peso registrato nella fase iniziale della gravidanza; viene inoltre raccomandato di documentare il BMI sul diario clinico della gravidanza e di riportarlo sulla richiesta dell'esame ecografico.

L'obesità in gravidanza rappresenta un fattore di rischio in grado di generare problematiche materne e fetali. Fra i rischi fetali è importante ricordare la macrosomia fetale, un rischio aumentato di morte endouterina e di anomalie congenite. A proposito di queste ultime le Linee Guida canadesi (SOGC, 2019) riportano nei figli di madre obesa una aumentata incidenza di difetti del tubo neurale (OR 1,87; 95% IC 1,62-2,15), anomalie cardiache (OR 1,30; 95% IC 1,12-1,51), anomalie di riduzione degli arti (OR 1,434; IC 1,03-1,73); le stesse Linee Guida riportano inoltre che questo può essere parzialmente correlato alla riduzione della probabilità di individuare le malformazioni in presenza di obesità materna (OR 0,77; 95% IC 0,60-0,46).

Nelle Linee Guida di elevata qualità prese in considerazione per la redazione delle presenti raccomandazioni non vengono riportate accortezze particolari per le gravide obese con BMI <40. Le Queensland Clinical Guidelines (2020) raccomandano l'esecuzione dell'ecografia di riferimento per le gravide con BMI >40. Viene quindi raccomandato l'invio precoce al Centro di riferimento dove verranno valutati la tempistica e la modalità di esecuzione dell'esame che può prevedere anche la valutazione ecografica transvaginale.

Per quanto attiene allo studio ecografico dell'anatomia fetale per l'individuazione prenatale delle malformazioni strutturali, numerose Linee Guida (Queensland Clinical Guidelines, 2020; SOGC, 2019; NICE, 2019) sottolineano che l'obesità materna è di per sé un fattore limitante nello studio dell'anatomia fetale e che la donna di questo deve essere informata. Le suddette Linee Guida riportano inoltre che l'esame ecografico per la valutazione dell'anatomia fetale nel II trimestre nelle gravide obese potrebbe richiedere più tempo e che, per completare l'esame ecografico, potrebbero rendersi necessari ripetuti tentativi e l'impiego di particolari accortezze, incluso l'utilizzo dell'ecografia transvaginale. In definitiva viene riportato che la probabilità di completare un'adeguata valutazione dell'anatomia fetale in un unico tentativo si riduce con l'aumento del BMI, dal 97,5% nelle donne con BMI normale al 74% nelle donne con BMI >30 kg/m² e al 41% quando BMI è >40. La probabilità di una scarsa visualizzazione del cuore (37% vs 19%) e della colonna vertebrale (43% vs 29%) è aumentata nelle donne con obesità rispetto alle donne di peso normale. Secondo le Linee Guida SOGC (2019) altre strutture fetali che sono particolarmente difficili da visualizzare nelle donne obese includono il viso, i genitali e le estremità.

La conclusione del gruppo di lavoro è di raccomandare l'invio precoce della gravida obesa con BMI pregravidico >40 kg/m² ad un Centro di riferimento per gli esami ecografici.

Procreazione medicalmente assistita (PMA)

La incidenza di malformazioni congenite nei feti ottenuti tramite tecniche di fecondazione assistita appare essere significativamente più alta per le gravidanze singole ottenute da FIVET/ICSI rispetto a quelle concepite spontaneamente, mentre, non appaiono differenze significative tra le gravidanze gemellari ottenute da IVF/ICSI rispetto alle gravidanze gemellari da gravidanza spontanea. Da una recente metanalisi (Zheng et al., 2018) il rischio relativo di malformazione congenita nelle gravidanze FIVET/ICSI rispetto a quelle concepite spontaneamente è RR 1,4 (95% IC 1,30-1,52) per le gravidanze singole e RR 1,18% (95% IC 0,98-1,42) per le gravidanze gemellari. Non differenze significative sono state trovate tra i sottogruppi divisi in base alle tecniche FIVET o ICSI. Tuttavia, sebbene il rischio di malformazione congenita nella gravidanza singola da FIVET/ICSI risulti più alto, non appare sufficientemente elevato da giustificare l'invio routinario di queste gravidanze a Centri di riferimento per lo studio dell'anatomia fetale.

Anamnesi familiari positiva

Una Linea Guida di alta qualità (Sussman et al., 2021) sottolinea come una valutazione dettagliata dell'anatomia fetale sia raccomandata in caso di anamnesi familiare positiva per

anomalie congenite fetali. In letteratura sono presenti solo studi non recenti sul rischio di ricorrenza delle anomalie congenite in donne con un precedente feto affetto. Pertanto, il parere del gruppo di studio è quello di considerare come anamnesi familiare positiva la presenza di un'anomalia congenita in una gravidanza precedente. Tuttavia, in considerazione della possibile ricorrenza di alcune anomalie strutturali sulla base di mutazioni genetiche su base familiare, si raccomanda l'esecuzione di una ecografia di riferimento su indicazione del genetista nei casi in cui tale ricorrenza non sia stata esclusa mediante *test* genetici specifici.

Infezioni in gravidanza

L'ecografia riveste un ruolo importante nella diagnosi e nella gestione delle infezioni congenite. In alcuni casi è il riscontro ad un esame di *screening* di anomalie ecografiche suggestive/sospette che portano all'esecuzione dei *test* sierologici materni per la diagnosi di infezione; in altri casi la diagnosi d'infezione materna conduce all'esecuzione di ecografie mirate con lo scopo di diagnosticare l'eventuale interessamento fetale.

Di fronte alla diagnosi di infezione congenita l'esame ecografico può aiutare a definire la prognosi fetale e la gestione della gravidanza. La donna deve essere comunque informata che un'ecografia di riferimento normale non permette di escludere anomalie ad esordio tardivo o esiti postnatali con particolare riferimento agli esiti neurosensoriali che possono comparire anche in epoca pediatrica (ISUOG, 2020).

■ Citomegalovirus (CMV)

L'ecografia di riferimento è raccomandata in caso di infezione materna certa e/o fetale documentata da CMV. In caso di infezione materna, l'ecografia può rilevare segni di infezione fetale. In caso di infezione fetale documentata mediante PCR su liquido amniotico l'ecografia di riferimento, insieme agli esami di laboratorio, ed eventualmente alla risonanza magnetica fetale, può contribuire a definire la prognosi, anche in relazione alle nuove possibilità di prevenzione e cura della malattia fetale (G.U. n. 6 09/01/2021, determina AIFA 16/12/2020 n. 142618/2020 - 20°07138). Deve tuttavia essere ribadito che eventuali anomalie ecografiche possono comparire anche vari mesi dopo l'infezione (ISUOG, 2020).

■ Toxoplasmosi

L'ecografia di riferimento è raccomandata in caso di infezione materna certa e/o fetale documentata da *Toxoplasma gondii*. In caso di infezione materna, l'ecografia può rilevare segni di infezione fetale. In caso di infezione fetale documentata mediante PCR su liquido amniotico l'ecografia di riferimento, insieme agli esami di laboratorio, ed eventualmente alla risonanza magnetica fetale, può contribuire a definire la prognosi (ISUOG, 2020).

■ Parvovirus B19

Il Parvovirus B19 può causare anemia, idrope fetale e morte endouterina nei 3 mesi successivi all'infezione. In caso di infezione materna documentata da Parvovirus B19, è raccomandato eseguire ecografie di riferimento seriate ogni 2 settimane a partire da circa 4 settimane dopo l'infezione fino a 12 settimane dopo l'infezione. Scopo della valutazione ecografica è di riconoscere precocemente uno stato di anemia o di idrope fetale potenzialmente trattabile mediante trasfusione intrauterina, è quindi raccomandato ricercare ad ogni controllo la presenza di ascite, cardiomegalia, idrope e di valori di velocità di picco in arteria cerebrale media indicativi di anemia fetale (ISUOG, 2020).

■ Rosolia

L'infezione da Rosolia è ormai rara grazie al programma vaccinale in atto. L'infezione fetale da Rosolia contratta nelle fasi precoci della gravidanza può portare a difetti congeniti e manifestazione tardive durante i primi anni di vita.

La diagnosi ecografica dell'infezione congenita da Rosolia è estremamente difficoltosa data la natura delle malformazioni possibili (SOGC, 2018), sono comunque consigliati l'ecografia di riferimento e un follow-up ecografico (ISUOG, 2020; SCOG, 2018).

■ Varicella

L'ecografia di riferimento e un appropriato follow-up sono raccomandati in caso di infezione materna primaria documentata da virus Varicella Zoster (VZV) se diagnosticata prima della 20ª settimana. Sembra non esserci rischio di sindrome fetale da varicella se l'infezione è contratta tra 20 e 36 settimane. L'infezione fetale può essere dimostrata con amniocentesi (ricerca di PCR per VZV-DNA). In ogni caso la positività dell'amniocentesi non implica necessariamente la malattia fetale né la sua negatività può escludere del tutto l'assenza di malattia. I riscontri ecografici possono essere visualizzati circa 5 settimane dopo l'infezione materna (ISUOG, 2020; SOGC, 2018).

■ Malattia da virus dell'immunodeficienza umana (HIV)

Le donne affette da HIV presentano un rischio aumentato di esiti avversi della gravidanza incluso quello di parto pretermine rispetto alla popolazione generale. Pertanto, è raccomandata in queste gravidanze un'ecografia di riferimento a 19-21 settimane, integrata dalla misurazione ecografica della lunghezza della cervice uterina (SIMIT, 2017).

Farmaci e radiazioni

Nonostante non si possa escludere la possibilità che molte sostanze o farmaci possano interferire con l'organogenesi, solo in pochi casi sono state segnalate associazioni significative tra la loro assunzione ed il rischio di anomalie congenite.

Per quel che riguarda i **farmaci per il trattamento dell'epilessia**, recenti metanalisi (Weston et al., 2016) hanno evidenziato un aumento significativo del rischio di anomalie congenite rispetto a donne senza epilessia in caso di trattamento con carbamazepina (OR 2,01; 95% IC 1,2-3,36), levetiracetam (OR 2,16; 95% IC 0,76-6,17), oxcarbazepina (OR 1,94; 95% IC 0,53-7,15), fenobarbitale (OR 2,84; 95% IC 1,57-5,13), fenitoina (OR 2,38; 95% IC 1,12-5,03), topiramato (OR 3,69; 95% IC 1,36-10,07) e valproato (OR 5,69; 95% IC 3,33-9,73). Il parere del gruppo di studio è di eseguire un'ecografia di riferimento solo nel caso di assunzione di tali farmaci o in caso di politerapia.

Tra i **farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)** recenti metanalisi (Gao et al., 2018) suggeriscono in maniera costante un aumento del rischio di malformazioni congenite solo per paroxetina e fluoxetina, ma non per altri SSRI.

I **farmaci antitiroidei** comportano un modesto aumento del rischio di malformazioni congenite (Morales, 2021), ed il parere del gruppo di studio è di eseguire un'ecografia di riferimento solo nel caso di terapia combinata con Propiltiouracile + metimazolo/carbimazolo.

Inoltre, dato che la teratogenicità/fetotossicità dei farmaci può variare con il dosaggio, il trimestre di utilizzo, e che le conoscenze in merito possono essere scarse per i farmaci di più recente introduzione nella pratica clinica, la raccomandazione del gruppo di studio è quella di eseguire un'ecografia di riferimento in tutte le pazienti in cui l'indicazione all'esame derivi da **consulenze specialistiche multidisciplinari**.

Per quel che riguarda l'esposizione a **radiazioni ionizzanti**, l'eventuale indicazione ad eseguire un'ecografia di riferimento può essere formulata solo dopo valutazione multidisciplinare, previa valutazione da parte dello specialista in fisica medica della dose assorbita dal nascituro, come previsto dall'Art. 166 del Decreto Legislativo 21 luglio 2020 n. 101 (attuazione della Direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti,

e che abroga le Direttive 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom e 2003/122/Euratom e riordino della normativa di settore in attuazione dell'Articolo 20, Comma 1, Lettera a, della Legge 4 ottobre 2019, n. 117).

Rischio di anemia fetale

In gravidanze a rischio di anemia fetale (per infezione da Parvovirus B19, *test* di Coombs indiretto positivo a titolo elevato, feto affetto o a rischio di malattie genetiche associate ad anemia fetale) è raccomandata l'esecuzione di ecografie di riferimento seriate, con epoca gestazionale ed intervallo variabili rispetto all'indicazione. Allo scopo di riconoscere precocemente uno stato di anemia o di idrope fetale potenzialmente trattabile mediante trasfusione intrauterina, è raccomandato ricercare ad ogni controllo la presenza di ascite, cardiomegalia, idrope, e di valori di velocità di picco in arteria cerebrale media indicativi di anemia fetale (Martinez-Portilla et al., 2019).

Fattori fetali

Aspetti ecografici anomali allo screening

L'esame ecografico effettuato come *screening* sulla popolazione generale ed in particolare a 19-21 settimane di età gestazionale è finalizzato al controllo dell'anatomia fetale e alla ricerca di eventuali significative deviazioni del quadro ecografico evidenziato rispetto alle condizioni normali. Si tratta quindi di un accertamento che non ha fra le sue finalità la diagnosi precisa di una malformazione e tanto meno la definizione prognostica di quanto sospettato.

L'ecografia di riferimento eseguita in caso di sospetto diagnostico ha una affidabilità maggiore rispetto all'esame di *screening* in quanto condotto in Centri di riferimento. Infatti Linee Guida di alta qualità (RANZCOG, 2018; NICE, 2019; ACOG, 2014; Queensland Guidelines, 2020) riportano che, in caso di sospetto di una condizione malformativa fetale, è raccomandato che la gravida venga inviata presso un Centro di riferimento per una conferma, proprio per la diversa capacità di *detection rate* riconosciuta all'esame di *screening* rispetto a quello diagnostico effettuato presso Servizi di ecografia di riferimento. L'ACOG (2014) ha sottolineato che nel caso in cui una o più strutture anatomiche fetali non vengano adeguatamente visualizzate durante l'esame ecografico di *screening* deve essere programmato un controllo focused e solo dopo questo tentativo, in caso di persistenza del reperto sospetto, si rende indispensabile programmare un esame ecografico dettagliato presso un Centro di riferimento. Inoltre, come riportato nella discussione condotta sull'ecografia di *screening* del II trimestre, è possibile che nel corso di questo esame emergano condizioni come la ventricolomegalia lieve, l'intestino iperecogeno, la pielectasia renale ed il femore corto, utili per selezionare gravide a rischio per condizioni diverse dalle aneuploidie, come alcune anomalie strutturali o dello sviluppo fetale. Pertanto anche il riscontro di queste condizioni specifiche sono indicazioni all'ecografia di riferimento.

In tutte le organizzazioni sanitarie moderne, quindi, ad un esame di *screening* sospetto per la presenza di un quadro malformativo fetale, seguono esami di approfondimento quali la cosiddetta ecografia di riferimento, l'ecocardiografia fetale o la neurosonografia fetale.

Linee Guida di alta qualità (RANZCOG, 2018; NICE, 2019; ACOG, 2014; Queensland Guidelines, 2020; Australian Government Department of Health, 2020) riportano che se all'ecografia di riferimento emergono patologie congenite, i futuri genitori devono essere dettagliatamente informati riguardo alle caratteristiche della anomalia, alla sua eziologia, ad eventuali rilevanti patologie associate, a possibili indagini di approfondimento, al travaglio/parto e alle prospettive di vita future.

Viene anche raccomandato che la coppia possa interloquire con un *team* multidisciplinare attraverso il quale affrontare tutte le problematiche diagnostiche, di valutazione prognostica e di counselling.

La conclusione del gruppo di lavoro è di raccomandare l’invio della gravida presso un Centro di riferimento in caso di riscontro ecografico di sospetta malformazione o in caso di ripetuta impossibilità di visualizzare adeguatamente una o più strutture anatomiche, in qualunque trimestre di gravidanza.

Translucenza nucale aumentata

Il riscontro di una translucenza nucale aumentata all’ecografia del primo trimestre comporta non solo un aumento del rischio di aneuploidia fetale, ma anche di malformazioni congenite. Tale rischio aumenta all’aumentare del valore di translucenza nucale. Linee Guida di alta qualità (Audibert et al., 2017; Australian Government Department of Health, 2019; Sussman et al., 2021) raccomandano perciò l’esecuzione dell’ecografia di riferimento in feti con una translucenza nucale ≥99°centile (3,5 mm).

Iposviluppo fetale precoce

Come raccomandato dalle Linee Guida di alta qualità (SOGC, 2013; SMFM, 2020; RCOG, 2014), nei casi in cui si sospetti la presenza di una restrizione di crescita fetale precoce (<32 settimane di epoca gestazionale) per la presenza di una stima ecografica del peso fetale o una misura della circonferenza addominale fetale <10°centile per l’epoca gestazionale, si raccomanda che la paziente venga inviata ad un Centro di riferimento per la valutazione Doppler velocimetrica materno-fetale e uno studio dettagliato dell’anatomia fetale.

In tabella 1 una sintesi delle indicazioni all’ecografia di riferimento.

Tabella 1
Indicazioni all’ecografia di riferimento

Indicazioni familiari	■ Precedente gravidanza con feto affetto da malformazione congenita ■ Malattie genetiche ereditarie associate a malformazioni (quando non escluse da test genetici prenatali)
Indicazioni materne	■ BMI pregravidico >40 kg/m² ■ Diabete (tipo 1 e 2) pregestazionale o diabete manifesto diagnosticato entro il I trimestre di gravidanza ■ Infezioni materne da Rosolia, Toxoplasma, CMV, Parvovirus B19, Varicella, HIV ■ Assunzione di farmaci in gravidanza (carbamazepina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbitale, fenitoina, topiramato, valproato, politerapie con anticonvulsivanti, paroxetina, fluoxetina, Propiltiouracile + metimazoloicarbimazolo) ■ Esposizione a radiazioni ionizzanti (previa valutazione da parte dello specialista in fisica medica della dose assorbita dal nascituro) ■ Condizioni a rischio per anemia fetale (infezione da Parvovirus B19, test di Coombs indiretto positivo a titolo elevato, feto affetto o a rischio di malattie genetiche associate ad anemia fetale)
Indicazioni fetali	■ Sospetta malformazione congenita agli esame ecografici di screening ■ NT ≥3,5 mm (99°centile) ■ Iposviluppo fetale precoce

Non si evincono dalla letteratura chiare e forti evidenze scientifiche sul fatto che il riscontro in epoca prenatale di malformazioni fetali abbia una influenza diretta sulla mortalità e morbilità perinatale. Tuttavia una metanalisi recente (Glinianaia et al., 2020) ha

evidenziato una netta riduzione della mortalità perinatale correlata alle anomalie congenite dagli anni 90 ad oggi. Tale miglioramento viene attribuito dagli autori all'aumento della *detection rate* delle malformazioni fetali con un conseguente aumento delle interruzioni di gravidanza in presenza di condizioni severe associate ad alta mortalità perinatale. Ne deriva che l'esecuzione di un'ecografia di riferimento, aumentando la *detection rate* delle malformazioni maggiori, può indirettamente comportare una riduzione della mortalità perinatale stessa. Peraltro, per alcuni gruppi di patologie, come le cardiopatie congenite, la loro individuazione prenatale sembrerebbe avere un impatto sulla riduzione della mortalità perinatale (Holland, 2015).

Pur in assenza di forti evidenze, il gruppo di lavoro ritiene che il riconoscimento in epoca prenatale di alcune anomalie strutturali fetali, come quelle suscettibili di terapia in utero (trasfusioni, infezioni) o di strategie specifiche del parto (EXIT), risentano in modo positivo dell'espletamento del parto in Centri di riferimento dove la tempestività delle cure neonatali e la qualità delle cure assistenziali perinatali possono ridurre la morbidità e la mortalità perinatali.

Una review sistematica (Rossi, 2017) condotta su 19 studi (3.534 feti) con lo scopo di valutare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia di riferimento attraverso un confronto dei dati desunti dall'esame ecografico e di quelli ricavati dall'esame autoptico del feto in caso di interruzione della gravidanza o morte endouterina, ha dimostrato che la diagnosi ecografica corrispondeva a quella autoptica nel 68% dei casi e che nel 22,5% dei casi l'esame autoptico ha rilevato altre malformazioni che non erano state evidenziate all'esame ecografico. Tuttavia l'accuratezza diagnostica dell'esame variava a seconda del tipo di anomalia considerata. La concordanza maggiore tra ecografia di riferimento ed autopsia era osservata per le patologie del sistema nervoso centrale (79,2%), seguite dalle anomalie urinarie (76,6%), scheletriche (76,6%), cardiopatie (75,5%), toraciche (69,7%), gastrointestinali (62,6%), degli arti (23,3%). Nella review è riportato un ridotto tasso di falsi negativi (2,8%) e nel 65,8% le mancate diagnosi riguardavano le anomalie degli arti.

Tra i fattori che limitano la sensibilità dell'esame in questa review sistematica viene riportata la storia naturale delle anomalie congenite. Questo concetto fa riferimento alle patologie evolutive ossia quelle che si rendono evidenti più tardivamente nel corso del III trimestre di gravidanza (per esempio le patologie ostruttive intestinali) o solo in epoca postnatale (per esempio l'atresia esofagea con fistola tracheo-esofagea).

Inoltre, la presenza di fattori limitanti l'esame riduce la sensibilità dell'esame. Una Linea Guida di alta qualità (Simpson et al., 2020) riporta tra i fattori che impattano sulla sensibilità dell'esame l'obesità materna, la presenza di cicatrici addominali, la posizione fetale sfavorevole e l'esecuzione dell'esame nelle gravidanze gemellari.

Lo scopo dell'ecografia di riferimento è quello di diagnosticare o escludere la presenza di una malformazione fetale nelle pazienti ad alto rischio per queste anomalie. Nei casi in cui viene rilevata la presenza di un'anomalia congenita fetale, la gestante, come raccomandato da Linee Guida di alta qualità, deve essere dettagliatamente informata (NICE, 2019). Come evidenziato da una revisione sistematica della letteratura (Marokakis, 2016), la maggior parte delle coppie che hanno ricevuto una diagnosi postnatale di una patologia fetale riferiscono che avrebbero preferito sapere della presenza di un'anomalia in epoca prenatale. Tuttavia l'apprendere la notizia della presenza di una malformazione fetale genera nella coppia ansia e stress. Sempre questa revisione sistematica della letteratura (Marokakis, 2016) ha evidenziato come dopo un counselling prenatale multidisciplinare i genitori riportino una riduzione dell'ansia relativa alla gravidanza. È l'incertezza sulla prognosi a causare la maggiore ansia nei genitori.

In particolare le Linee Guida della RANZCOG (2018) raccomandano che:

- la coppia riceva informazioni dettagliate sulla condizione patologica evidenziata, la sua probabile eziologia, informazioni in merito a patologie associate rilevanti e ad indagini di approfondimento che possono comportare l'effettuazione di ulteriori *test* genetici (attraverso la diagnosi prenatale invasiva) o di *imaging*;
- la coppia riceva informazioni in merito alle implicazioni della patologia fetale diagnosticata sulla gravidanza, sul travaglio e sul parto e circa le prospettive per il nascituro, durante la fase neonatale e nelle fasi successive della vita;
- alla coppia sia data la possibilità di accedere ad un counselling multidisciplinare attraverso il quale affrontare tutte le problematiche diagnostiche, di valutazione prognostica e management pre- e postnatale.

Non ci sono evidenze forti sulla efficacia del counselling prenatale su *outcome* psicologici come il benessere psicologico generale dei genitori e il grado di conoscenza da parte della coppia circa le condizioni di salute del feto.

Da una review sistematica (Rossi, 2017) emerge che l'ecografia di riferimento ha un'alta specificità con una bassa percentuale di falsi positivi (3,2%).

Infatti alcuni reperti anomali evidenziati all'ecografia di riferimento possono essere transitori e risolversi con il procedere della gravidanza come, per esempio, la ventricolo-megalia lieve.

Il rischio di falsi positivi è maggiore per le anomalie minori e per quelle che si manifestano con segni ecografici non specifici in epoca prenatale come l'atresia esofagea con fistola in cui il polidramnios e il riscontro di uno scarso riempimento gastrico non permettono una diagnosi di certezza di tale condizione patologica in epoca prenatale. In circostanze come queste, per ogni caso confermato in epoca postnatale vi sarà una percentuale significativa di casi falsi positivi. Sicuramente tale evenienza ha un grosso impatto negativo sulla gestante provocando ansia immotivata.

Domanda 2

Nella paziente gravida a rischio* di cardiopatia fetale è utile eseguire una ecocardiografia fetale?

*Almeno un fattore di rischio materno:

- Cardiopatia per familiare di I grado
- Malattie ereditarie associate a cardiopatie
- Diabete insulino-dipendente
- Fenilchetonuria
- Malattie autoimmuni (Ro/SSA o La/SSB)
- PMA (TPT)
- Infezioni materne (TORCH)
- Assunzione/Esposizione a teratogeni

Almeno un fattore di rischio fetale:

- Malformazioni extracardiache maggiori
- Sospetta cardiopatia fetale allo *screening*
- Aritmia fetale
- NT aumentata
- Anomalia velocimetrica del dotto venoso (RF) o rigurgito tricuspide rilevati nel I trimestre
- Iposviluppo fetale precoce
- Idrope fetale
- Gemellarità monocoriale

Raccomandazione 2

In tutte le donne con almeno un significativo fattore di rischio materno o fetale per cardiopatia congenita fetale è raccomandata l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale per migliorare gli esiti della gravidanza.

➡ RACCOMANDAZIONE POSITIVA FORTE

➡ RACCOMANDAZIONE TRATTA DA LINEE GUIDA DI QUALITÀ ALTA, SOLO UNA DI QUALITÀ MODERATA E REVISIONI SISTEMATICHE E STUDI PRIMARI DI QUALITÀ MODERATA

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Fattori di rischio familiari

In letteratura sono presenti solo studi primari non recenti sul rischio di ricorrenza delle CC. Da questi studi emerge che il rischio di ricorrenza varia in funzione del tipo di lesione e del grado di parentela e sembra essere significativo solo se ad avere la CC è un parente di I grado del feto (madre, padre e fratelli). Tuttavia, in considerazione del forte impatto emotivo che ha la familiarità per CC sulle gestanti, il parere del gruppo di studio è quello di eseguire l'ecocardiografia fetale in questi casi (parentela di I grado).

Come evidenziato da una Linea Guida di alta qualità (Sussman et al., 2021) la presenza di malattie genetiche ereditarie associate a CC sono un'indicazione all'ecocardiografia fetale. In realtà la maggior parte di queste mutazioni geniche sono evidenziabili in epoca prenatale mediante le attuali tecniche di genetica molecolare. Nelle gravidanze in cui tale ricorrenza non sia stata esclusa mediante test genetici, si raccomanda l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale.

Fattori di rischio materni

Una revisione "ombrello" (Zhang et al., 2021), realizzata cioè attraverso una revisione di reviews sistematiche e di metanalisi, condotta sui fattori di rischio materni ha evidenziato che le prove più forti sono quelle che mettono in relazione l'obesità severa (BMI >40 Kg/m²) e il rischio di CC ($p < 10^{-6}$, bassa eterogeneità degli studi e una dimensione campione ampia con più di 1.000 casi). Tuttavia, considerato che l'obesità è una indicazione ad un'ecografia di riferimento il parere del gruppo di studio è che non è necessario eseguire in questo sottogruppo di gestanti anche l'ecocardiografia fetale.

Per quel che riguarda il rischio di CC in gestanti con il diabete, una metanalisi recente (Chen et al., 2019) ha comparato la prevalenza delle CC in donne senza diabete e donne con ogni tipo di diabete e ha rilevato come le donne con il diabete, indipendentemente dal tipo (tipo 1 e tipo 2), hanno una maggiore prevalenza di CC in ogni sottogruppo di CC. Tuttavia, un'associazione forte, tale da giustificare un'ecocardiografia fetale, è stata rilevata solo per il diabete pregestazionale (Odds Ratio [OR] 3,18; 95% IC 2,77-3,65). Invece l'associazione tra il diabete gestazionale e il rischio di CC è meno forte (OR 1,98; 95% IC 1,66-2,36) e pertanto non giustifica l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale.

Il rischio di CC è aumentato nelle gestanti con fenilchetonuria. Tuttavia, le Linee Guida europee sulla fenilchetonuria di alta qualità (van Wegberg et al., 2017) hanno messo in evidenza che tale rischio è significativamente aumentato solo nelle gravide con un valore basale di fenilalanina >900 microM (15 mg/dL) e che hanno un valore di fenilalanina >600 microM (10 mg/dL) entro le 8 settimane di epoca gestazionale. Pertanto l'ecocardiografia fetale non è indicata per le donne con fenilchetonuria ben controllata, i cui livelli di fenilalanina, in epoca preconcezionale o nel I trimestre sono <10 mg/dl, mentre è indicata se i livelli sono >10 mg/dl.

Una revisione sistematica della letteratura (Andreoli et al., 2017) ha confermato un dato noto da tempo ossia che la positività delle donne degli autoanticorpi antinucleari di tipo IgG (anti-Ro/SSA o anti-La/SSB), indipendentemente dai sintomi clinici di connettivite, si associa ad un rischio aumentato di blocco atrio-ventricolare completo (BAV), miocardite e fibroelastosi endocardica. Il BAV completo associato agli anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB, ha un rischio di ricorrenza del 16% nelle donne che hanno avuto feti affetti nelle gravidanze precedenti. Per questo motivo, in queste donne con anamnesi positiva per BAV congenito, è raccomandata l'esecuzione di ecocardiografia fetale a partire dalle 16 settimane ad intervalli di 1-2 settimane fino alla 26ª settimana. In considerazione del basso rischio (0,7-2%) di BAV completo nelle donne che non hanno avuto questa complicanza fetale nella gravidanza precedente, non è chiaro se questo monitoraggio intensivo nella popolazione di donne positive a questi auto-anticorpi è *cost-effective*. Pertanto si raccomanda l'esecuzione dell'esame in tutti i casi di sospetto BAV completo, miocardite e fibroelastosi endocardica. La sorveglianza ecocardiografica è raccomandata almeno nei casi di donne positive agli anti-Ro/SSA e/o anti-La/SSB con anamnesi positiva per BAV nella gravidanza precedente.

Tra le infezioni contratte in gravidanza, come evidenziato in una metanalisi recente (Ye et al., 2019), quelle per cui è dimostrata una chiara associazione con un rischio aumentato di CC sono solo le infezioni da Rosolia (OR 3,49; 95% IC 2,39-5,11) e Citomegalovirus (OR 3,95; 95% IC 1,87-8,36) contratte nelle fasi precoci di gravidanza. Per le altre infezioni materne, invece, non è emersa un'associazione statisticamente significativa con le CC fetali. Tuttavia, in considerazione dell'esiguità degli studi analizzati in questa metanalisi sul CMV e l'alto grado di disomogeneità degli stessi, il parere del gruppo di studio è di raccomandare l'ecocardiografia fetale solo per l'infezione da Rosolia.

Gravidanze insorte mediante procreazione medicalmente assistita (PMA) ed in particolare il ricorso alla fecondazione in vitro (FIVET) sembra associato ad un rischio di CC maggiore rispetto alla popolazione generale. Tuttavia una revisione "ombrello" (Zhang et al., 2021) condotta sui fattori di rischio materni ha evidenziato che le prove scientifiche sono suggestive solo per quel che riguarda l'associazione tra il rischio di cardiopatia e l'ICSI. Da una metanalisi recente (Giorgione et al., 2018) emerge che il rischio di CC è maggiore nelle gravidanze ICSI rispetto a quelle ottenute con concepimento spontaneo (OR 1,45). Tuttavia dall'analisi della distribuzione qualitativa del tipo di CC è emerso che l'aumento del rischio di CC era statisticamente significativo solo per CC minori come i DIV. Pertanto in considerazione della crescita esponenziale del ricorso a tale metodica di concepimento sul territorio nazionale e dell'associazione ancora non chiara tra CC maggiori e ICSI, il parere del gruppo di studio è che l'ICSI non sia da considerarsi un'indicazione all'ecocardiografia fetale.

Nonostante non si possa escludere la possibilità che molte sostanze o farmaci possano interferire con l'organogenesi cardiaca, solo in pochi casi sono state segnalate associazioni significative tra la loro assunzione ed il rischio di CC. Come evidenziato in una recente revisione "ombrello" (Zhang et al., 2021) condotta sui fattori di rischio materni, esistono evidenze fortemente suggestive per un'associazione tra CC e assunzione solo per il litio (significatività statistica $P < 10^{-6}$ e una dimensione campione ampia con più di 1.000 casi). Sempre in questa revisione non è stata evidenziata una correlazione tra assunzione in gravidanza dei farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e CC tranne che per paroxetina e fluoxetina per cui evidenze deboli hanno confermato un'associazione. Pertanto solo per questi due SRRI se assunti in gravidanza vi è indicazione all'esecuzione dell'esame. Sulla base di una recente metanalisi (Buawangpong, 2020) condotta sulla teratogenicità degli ACE-inibitori assunti nel I trimestre di gravidanza, che ha rilevato un rischio aumentato di CC (OR 2,96; 95% IC 2,57-3,39, $p < 0,0001$; RR 2,87), la loro assunzione è un'indicazione all'ecocardiografia fetale.

Inoltre, una recente revisione sistematica della letteratura (Ohlsson, 2020) ha evidenziato come l'assunzione di FANS nel III trimestre di gravidanza sia associata ad un rischio aumentato di chiusura prematura del dotto arterioso. Pertanto considerato l'alto rischio di *outcome* fetale sfavorevole correlato alla chiusura del dotto arterioso in utero la raccomandazione è quella di eseguire un'ecocardiografia fetale al fine di escludere una restrizione del dotto arterioso. La potenziale teratogenicità dell'acido retinoico è stata ampiamente dimostrata in studi condotti sugli animali e la sua assunzione è controindicata in gravidanza. Nel caso di un'inavvertita assunzione in gravidanza, anche in assenza di forti evidenze in letteratura sull'aumento del rischio di CC in queste pazienti, la raccomandazione del gruppo di studio è quella di eseguire sempre in queste pazienti un'ecocardiografia fetale. Una metanalisi (Grigoriadis et al., 2013) non ha evidenziato correlazione tra l'assunzione di antidepressivi in gravidanza e il rischio di CC, pertanto la loro assunzione non è indicazione all'ecocardiografia fetale. Invece, come emerge da una recente metanalisi (Veroniki et al., 2017), il rischio di CC associato all'assunzione di anticonvulsivanti, dipende dal tipo di farmaco. Infatti, mentre per gli anticonvulsivanti di nuova generazione come levetiracetam e lamotrigina in monoterapia non è stato dimostrato un rischio aumentato rispetto ai controlli, per il gabapentin in monoterapia (OR 5,98; 95% CrI 1,37-19,73) o nel caso di politerapie come carbamazepina plus fenitoina (OR 6,58; 95% CrI 2,25-18,97), fenobarbital plus acido valproico (OR 8,01; 95% CrI 1,17-35,40), fenitoina plus acido valproico (OR 8,88; 95% CrI 2,62-30,65), e carbamazepina plus clonazepam (OR 10,08; 95% CrI 1,40-51,22) erano associate ad un rischio statisticamente significativo di CC rispetto al controllo. Pertanto, il parere del gruppo di studio è di eseguire un'ecocardiografia solo nel caso di assunzione di gabapentin in monoterapia o in caso di politerapie.

Inoltre, la raccomandazione del gruppo di studio è quella di eseguire un'ecocardiografia fetale in tutte le pazienti in cui l'indicazione all'esame derivi da consulenze specialistiche multidisciplinari.

Fattori di rischio fetali

Il riscontro di aberrazioni cromosomiche nel feto è un importante fattore di rischio per CC. L'associazione più alta è tra aneuploidie e CC. La prevalenza delle CC è aumentata anche nei feti con copy number variation (CNV) patologiche evidenziabili alla CGHarray. Tra le CNV patologiche, la microdelezione 22q11 è quella che ha la maggiore associazione con le CC. Come evidenziato da una metanalisi e revisione sistematica della letteratura (Rozas et al., 2019) le CC sono presenti nel 50-60% degli individui affetti indipendentemente dalle dimensioni della zona deleta. L'ecocardiografia fetale è indicata in feti con aneuploidie e microdelezione 22q11. Negli altri casi il suggerimento del gruppo di studio è di eseguire un'ecocardiografia in feti con anomalie genetiche su indicazione del genetista che ha eseguito il counselling prenatale.

Come riportato da una Linea Guida di alta qualità (Sussman et al., 2021) il sospetto di CC agli esami ecografici di *screening*, il riscontro di anomalie extracardiache fetali maggiori, l'idrope fetale e la presenza di aritmie fetali sono un'indicazione all'ecocardiografia. Tuttavia, il gruppo di studio specifica che per aritmie fetali si devono intendere solo le anomalie del ritmo persistente e non forme episodiche di bradicardia, tachicardia o extrasistolia.

Una Linea Guida di alta qualità (Simpson et al., 2020) raccomanda l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale solo in feti con una NT $\geq 99^{\circ}$ centile (3,5 mm) allo *screening* delle aneuploidie del I trimestre. Usando infatti questo *cut-off* di NT circa l'1% delle pazienti che eseguono lo *screening* del I trimestre per le aneuploidie saranno riferite per eseguire l'ecocardiografia, pertanto, data la bassa percentuale di pazienti riferite e l'alta prevalenza delle CC in questo sottogruppo di pazienti, si raccomanda l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale solo in presenza di una NT $\geq 99^{\circ}$ centile (3,5 mm). In queste Linee Guida viene anche

riportato che il rigurgito della tricuspid e evidenziato nel corso dell'esame di *screening* del I trimestre è associato ad un aumento di 10 volte del rischio di CC, mentre per il *reverse flow* del dotto venoso il rischio di CC aumenta di 3 volte solo quando è presente in feti con NT aumentata. Pertanto, si raccomanda l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale nei feti con riscontro all'esame di *screening* del I trimestre di rigurgito della tricuspid e anche se isolato e reverse del dotto venoso solo se associato ad una NT aumentata (>95°centile).

Inoltre, in queste Linee Guida (Simpson et al., 2020) viene riportato che esistono evidenze forti in letteratura solo su rischio aumentato di CC nelle gravidanze gemellari monooriali e che questo rischio aumenta considerevolmente nelle gravidanze complicate da Twin to Twin Transfusion Syndrome (TTTS). Pertanto, l'ecocardiografia fetale è raccomandata solo nelle gravidanze gemellari monooriali.

Non vi sono evidenze forti che mettano in correlazione la restrizione precoce della crescita fetale con il rischio di CC. Inoltre, essendo il riscontro precoce di un feto SGA un'indicazione a riferire la paziente per un'ecografia di riferimento, il parere del gruppo di studio è che non è necessario eseguire in questo sottogruppo di gestanti anche l'ecocardiografia fetale.

In tabella 2 è riportata una sintesi delle indicazioni all'ecocardiografia fetale.

Tabella 2
Indicazioni all'ecocardiografia fetale

Indicazioni familiari	■ Familiarità per CC (parentela di I grado) ■ Malattie genetiche ereditarie associate a CC (quando non escluse da <i>test</i> genetici prenatali)
Indicazioni materne	■ Diabete (tipo 1 e 2) pregestazionale ■ Fenilchetonuria (donne con valori di fenilalanina >10 mg/dl pregestazionali o nel I trimestre) ■ Positività autoanticorpi anti-Ro/SSA o anti-La/SSB in caso sospetto BAV, miocardite e fibroelastosi endocardica. Monitoraggio ecocardiografico da 16 a 26 settimane in donne con anamnesi positiva per BAV congenito ■ Infezione materna da Rosolia nel I trimestre di gravidanza ■ Assunzione di farmaci in gravidanza (litio, paroxetina, fluoxetina, ACE-inibitori, acido retinoico, gabapentin in monoterapia o politerapie con anticonvulsivanti, assunti nel I trimestre; FANS assunti nel III trimestre di gravidanza)
Indicazioni fetali	■ Feti con aneuploidie o microdelezione 22q11 (o su indicazione del genetis) ■ Sospetta cardiopatia agli esame ecografici di screening ■ Malformazione extracardiaca fetale ■ Idrope fetale ■ Aritmie fetali persistenti (non sono incluse forme episodiche di bradicardia, tachicardia o extrasistolia) ■ NT ≥3,5 mm (≥99°centile) ■ Rigurgito della tricuspid e nel I trimestre ■ Reverse del dotto venoso nel I trimestre solo se associato ad NT aumentata ■ Gravidanze gemellari monooriali

La raccomandazione del gruppo di studio è quella di eseguire un'ecocardiografia fetale in tutte le pazienti in cui l'indicazione all'esame derivi da consulenze specialistiche multidisciplinari.

Vi sono evidenze forti in letteratura a supporto del fatto che la diagnosi prenatale migliora la sopravvivenza dei bambini affetti da CC critiche alla nascita. Infatti, come evidenziato in una metanalisi del 2015 (Holland, 2015) la diagnosi prenatale di questo sottogruppo

di CC migliora la sopravvivenza preoperatoria dei neonati affetti. Infatti, i neonati con una diagnosi prenatale di CC critica avevano una probabilità significativamente inferiore di morire prima dell'intervento programmato rispetto ai bambini con diagnosi postnatale a parità di difetto cardiaco, fattori di rischio standard e orientamento dei genitori al trattamento chirurgico (*pooled odds ratio* 0,26; 95% IC 0,08-0,84). Inoltre, i risultati di questa metanalisi suggeriscono anche che la diagnosi prenatale di queste CC può migliorare, non solo la sopravvivenza preoperatoria, ma anche quella globale.

Un'altra metanalisi del 2016 (Li et al., 2016) ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della mortalità preoperatoria nei bambini con CC che avevano ricevuto una diagnosi prenatale rispetto a quelli in cui la cardiopatia era stata diagnosticata dopo la nascita (3,51% vs 8,3%) (*odds ratio* 0,41; 95% IC 0,18-0,94, $p=0,04$). Altrettanto significativa risultava la riduzione della mortalità postoperatoria tra i due gruppi (14,07% vs 17,32%) (*odds ratio* 0,66; 95% IC 0,46-0,94, $p=0,02$). Anche in questo caso la cardiopatia in cui la diagnosi prenatale ha dimostrato un maggiore impatto sulle percentuali di mortalità pre- e postoperatoria (95% IC 0,06-0,80; 95% IC 0,01-0,82, rispettivamente) era una cardiopatia critica alla nascita, la trasposizione delle grandi arterie.

Non vi sono evidenze forti a sostegno dell'impatto della diagnosi prenatale delle CC sulla riduzione della morbidità dei bambini affetti. Tuttavia la metanalisi di Li del 2016 evidenzia come l'esiguità dei dati disponibili e le differenti morbidità analizzate nei lavori, non hanno permesso di raggruppare i risultati. Tuttavia, ciò che emerge da questi studi è che la diagnosi prenatale permette una più precoce stabilizzazione emodinamica dei neonati cosa che dovrebbe indirettamente ridurre la morbidità postnatale.

Che i neonati con diagnosi prenatale di CC arrivano all'intervento più stabili emodinamicamente rispetto a quelli con diagnosi postnatale, è dimostrato in un'altra metanalisi del 2017 (Thakur et al., 2017) condotta su bambini con sindrome del cuore sinistro ipoplasico. Infatti, i neonati con diagnosi prenatale avevano una minore acidosi preoperatoria (differenza media 0,07; 95% IC 0,05-0,1, $p<0,01$) e richiedevano un minore supporto inotropo (OR 0,16; 95% IC 0,04-0,7, $p=0,01$). Anche gli autori di questa metanalisi ipotizzano che il migliore profilo emodinamico dei neonati che ricevono una diagnosi prenatale, potrebbe essere correlato con un migliore *outcome* neurocognitivo a lungo termine.

Tuttavia questo aspetto, diagnosi prenatale di CC e morbidità postnatale potrebbe essere un importante spunto per ricerche future.

Una metanalisi del 2015 (Zhang et al., 2015) sul valore diagnostico dell'ecocardiografia fetale, riporta che la sensibilità dell'ecocardiografia fetale nella diagnosi delle CC nella popolazione di donne con almeno un fattore di rischio materno o fetale per CC è dell'85%.

Tra i fattori che limitano la sensibilità dell'esame quando eseguito nel II trimestre di gravidanza vi sono le cardiopatie evolutive ossia quelle che compaiono esclusivamente nel corso del III trimestre di gravidanza (per esempio cardiomiopatie o tumori cardiaci) e quelle che si rendono evidenti più tardivamente (per esempio le stenosi valvolari o la coarctazione aortica). Questo è uno dei motivi principali per cui, come riportato nella metanalisi di Zhang del 2015, la sensibilità dell'ecocardiografia fetale aumenta passando dal II al III trimestre di gravidanza.

L'accuratezza diagnostica dell'ecocardiografia fetale, come riportato nella metanalisi di Zhang del 2015 è alta, infatti le curve ROC erano $>0,9924$ per tutti i dati analizzati. Questo dato emerge anche da un'altra metanalisi recente (Maimsh, 2019) che riporta un'accuratezza diagnostica complessiva dell'86% per l'ecocardiografia fetale. Tuttavia l'accuratezza diagnostica dell'esame varia a seconda del tipo di CC considerata, sicuramente alta per la sindrome del cuore sinistro ipoplasico (91,5%), cuore destro ipoplasico (88,2%), cuore univentricolare (90,8%), difetti del setto atrio-ventricolare (93,4%) e anomalie tronco-conali (87,2%), intermedia per le anomalie dell'arco aortico (75%), le anomalie dei ritorni venosi (69%), le sindromi isomeriche (75%) e in generale le CC biventricolari (71%).

Inoltre, la presenza di fattori limitanti l'esame riduce la sensibilità dell'esame. Una Linea Guida di alta qualità (Simpson et al., 2020) riporta tra i fattori che impattano sulla sensibilità dell'esame l'obesità materna, la presenza di cicatrici addominali, la posizione fetale sfavorevole e l'esecuzione dell'esame nelle gravidanze gemellari.

Sempre le Linee Guida dell'American College of Radiology (Simpson et al., 2020) sottolineano che, anche se l'epoca gestazionale ideale per l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale rimangono le 18-22 settimane di gravidanza, vi sono evidenze sufficienti a supporto della possibilità di eseguire l'ecocardiografia fetale precoce. L'ecocardiografia fetale precoce può essere eseguita da 11 settimane di gestazione, ma uno studio completo dell'anatomia cardiaca fetale è fattibile nel 90% dei casi tra 13-14 settimane. Tra 11-14 settimane l'accuratezza diagnostica dell'ecocardiografia fetale precoce varia a seconda del tipo di CC, maggiore per CC come il cuore sinistro ipoplasico e il canale atrio-ventricolare (circa la metà dei casi identificati) e minore per le CC tronco-conali (meno di 1/4 dei casi). In considerazione dei limiti dell'esame, queste Linee Guida raccomandano di ripetere sempre l'ecocardiografia fetale standard tra 18-22 settimane. Una metanalisi recente (Yu, 2020) riporta una sensibilità complessiva del 75% e un'altissima specificità dell'esame (99%). Una Linea Guida di alta qualità (Sussman et al., 2021) sottolinea come nelle donne obese anticipare nel I trimestre lo studio dell'anatomia fetale (compreso quella del cuore) ha l'indubbio vantaggio di superare il limite all'esame con un approccio transvaginale. Pertanto una valutazione per via transvaginale nel I trimestre in combinazione con una valutazione transaddominale nel II trimestre può migliorare la *detection rate* delle anomalie fetali.

Lo scopo dell'ecocardiografia fetale è quello di diagnosticare o escludere la presenza di una CC nelle pazienti ad alto rischio per queste anomalie. Nei casi in cui viene rilevata la presenza di una CC, la gestante, come raccomandato da Linee Guida di alta qualità, deve essere dettagliatamente informata in modo che, a tutela della maternità consapevole, possa scegliere tra la prosecuzione o l'interruzione della gravidanza (NICE, 2019). Come evidenziato da una revisione sistematica della letteratura (Marokakis, 2016), la maggior parte delle coppie che hanno ricevuto una diagnosi postnatale di una patologia fetale riferiscono che avrebbero preferito sapere della presenza di un'anomalia in epoca prenatale. Tuttavia l'apprendere la notizia della presenza di una CC genera nella coppia ansia e stress. Sempre questa revisione sistematica della letteratura (Marokakis, 2016) ha evidenziato come dopo un counselling prenatale multidisciplinare i genitori riportino una riduzione dell'ansia relativa alla gravidanza. È l'incertezza sulla prognosi a causare la maggiore ansia nei genitori. Questo è il motivo per cui, allo scopo di sviluppare una prognosi adeguata sulla base della quale la coppia possa arrivare ad una scelta consapevole sulla prosecuzione della gravidanza, è raccomandato, indipendentemente dal risultato dei *test di screening* precedentemente effettuati, di offrire alla coppia un counselling genetico ed un *test* diagnostico invasivo per un cariotipo fetale e CGHarray se il cariotipo standard è normale o inconclusivo. Non ci sono evidenze forti sulla efficacia del counselling prenatale su *outcome* psicologici come il benessere psicologico generale dei genitori e il grado di conoscenza da parte della coppia circa le condizioni di salute del feto.

Una metanalisi del 2015 (Zhang et al., 2015) sul valore diagnostico dell'ecocardiografia fetale, riporta che la specificità dell'ecocardiografia fetale è molto alta (99%). L'alta specificità dell'esame rende molto poco frequente i casi falsi positivi ossia la diagnosi di CC in presenza di un'anatomia cardiaca normale. Il rischio di falsi positivi è maggiore per le CC minori (difetti del setto interatriale e interventricolare) e per CC che si manifestano con segni ecografici non specifici in epoca prenatale come la coartazione istmica dell'arco aortico. Per ogni caso correttamente identificato, vi sarà una percentuale significativa di casi falsi positivi. Sicuramente tale evenienza ha un grosso impatto negativo sulla gestante provocando ansia immotivata e talvolta, accertamenti diagnostici invasivi inutili. Tuttavia

si tratta di una CC in cui il sospetto prenatale riduce in maniera significativa mortalità e morbidità associata a questa anomalia. Questo è un esempio di come, per alcune di queste condizioni, il sospetto o la diagnosi prenatale sono così importanti, da rendere accettabile il peso di una certa percentuale di falsi positivi.

BIBLIOGRAFIA

- ACOG (2014). Consensus Report on Detailed Fetal Anatomic Ultrasound Examination, Indications, Components and Qualifications. *J Ultrasound Med.* 33(2), 189-95. doi: 10.7863/ultra.33.2.189. PMID: 24449720.
- ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics., (2018). Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018 Dec;132(6), e228-e248. doi: 10.1097/AOG.0000000000002960. PMID: 30461693.
- Andreoli, L., Bertias, G.K., Agmon-Levin, N. et al., (2017). EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 76(3), 476-485.
- Audibert, F., De Bie, I., Johnson, J.A. et al., (2017). No. 348-Joint SOGC-CCMG Guideline: Update on Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, Fetal Anomalies, and Adverse Pregnancy Outcomes. *J Obstet Gynaecol Can. Sep.* 39(9), 805-817.
- Australian Government - Department of Health, (2020). Clinical Practice Guidelines: Pregnancy Care. Canberra: Australian Government Department of Health. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da <https://www.health.gov.au/resources/collections/pregnancy-care-guidelines-and-related-documents>
- Buawangpong, N., Teekachunhatean, S., Koonrungsomboon, N., (2020). Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacology Research and Perspectives.* 8(5), 1-9.
- Chen, L., Yang, T., Chen, L. et al., (2019). Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 300(6), 1491-1506.
- Gao, S.Y., Wu, Q.J., Sun, C. et al., (2018). Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med.* Nov 12. 16(1), 205.
- Giorgione, V., Parazzini, F., Fesslova, V. et al., (2018). Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 51(1), 33-42.
- Glinianaia, S.V., Morris, J.K., Best, K.E. et al., (2020). Long-term survival of children born with congenital anomalies: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *PLoS Medicine.* 17(9) e1003356. doi: 10.1371/journal.pmed.1003356. eCollection 2020 Sep. PMID: 32986711.
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E.H., Mamisashvili, L. et al., (2013). Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *Journal of Clinical Psychiatry.* 74(4): e293-308. doi: 10.4088/JCP.12r07966.
- Holland, B.J., Myers, J.A., Woods, C.R., (2015). Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: A meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 45(6), 631-638.
- Khalil, A., Sotiriadis, A., Chaoui, R. et al., (2020). ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 56(1), 128-151.

- Lausman, A., Kingdom, J., (2013). Intrauterine Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management. SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynaecol Can. 35(8), 741-748.
- Li, Y., Zhou, K., Fang, J. et al., (2016). Efficacy of prenatal diagnosis of major congenital heart disease on perinatal management and perioperative mortality: a meta-analysis. April. 1-11.
- Maimsh, O., Algorashi, E.M., (2019). Accuracy of Prenatal Detection of Congenital Heart Anomalies Using Ultrasonography: a Systematic Review. International Journal of Pharma and Bio Sciences. 9(1), 7-13.
- Marokakis, S., Kasparian, N.A., Kennedy, S.E., (2016). Prenatal counselling for congenital anomalies: a systematic review. Prenatal Diagnosis. 36(7), 662-671.
- Martinez-Portilla, R.J., Lopez-Felix, J., Hawkins-Villareal, A. et al., (2019). Performance of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity for prediction of anemia in untransfused and transfused fetuses: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. Dec. 54(6), 722-731.
- Maxwell, C., Gaudet, L., Cassir, G. et al., (2019). Guideline No. 391-Pregnancy and Maternal Obesity Part 1: Pre-conception and Prenatal Care. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 41(11), 1623-1640.
- Morales, D.R., Fonkwen, L., Nordeng, H.M.E., (2021). Antithyroid drug use during pregnancy and the risk of birth defects in offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies with methodological considerations. Br J Clin Pharmacol. Mar 30.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (2019a). Antenatal care for uncomplicated pregnancies. Clinical guideline [CG62] Published date: 26 March 2008. Last updated: 04 February 2019.
- Ohlsson, A., Shah, P.S., (2020). Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in pre-term or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 1(1):CD010061. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub4. PMID: 31985831; PM CID: PMC6984659.
- Queensland Clinical Guidelines (2020). Maternity and Neonatal Clinical Guideline Obesity in pregnancy. Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Statewide Maternity and Neonatal Clinical Network. Queensland: December 2015. 1-30. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0019/142309/g-obesity.pdf
- RANZCOG -The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologist, (2018). Prenatal assessment of fetal structural conditions. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: [https://ranzco.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-assessment-of-fetal-structural-conditions\(C-Obs-60\)-Amended-May-2018_1.pdf?ext=.pdf](https://ranzco.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27s%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Prenatal-assessment-of-fetal-structural-conditions(C-Obs-60)-Amended-May-2018_1.pdf?ext=.pdf)
- RCOG, (2014). The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus Green-top Guideline No. 31 [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf
- Rossi, A.C., Prefumo, F., (2017). Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: A systematic review. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 210, 201-206.
- Rozas, M.F., Benavides, F., León, L. et al., (2019). Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: Systematic review and meta-analysis. Orphanet Journal of Rare Diseases. 14(1), 1-9.
- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (2017). Management of diabetes. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign116.pdf>
- SIMIT (2017) Linee Guida italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf

- Simpson, L., Maturen, K.E., Feldstein, V.A. et al., (2020). ACR Appropriateness Criteria® Nuchal Translucency Evaluation at 11 to 14 Weeks of Gestation. *Journal of the American College of Radiology*. 17(11), S447-S458.
- SMFM - Society for maternal and fetal medicine, (2020). Diagnosis and management of fetal growth restriction. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: https://s3.amazonaws.com/cdn.smfm.org/attachments/784/6714d2faa2c68e4e8155225f6de2162b.pdf?X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=02RKZKZD2RMKZXH-B38R2%2F20210722%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20210722T021130Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=adcb8ff-3dbfce791f9000893cc370b57fb0ad978b677b303ddce043f5d215a5
- SOGC, (2013). Clinical practice guideline: Fetal growth restriction - recognition, diagnosis & management. [online]. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: [https://www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30865-3/pdf](https://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30865-3/pdf)
- Sussman, B.L., Chopra, P., Poder, L. et al., (2021). ACR Appropriateness Criteria® Second and Third Trimester Screening for Fetal Anomaly. *Journal of the American College of Radiology*. 18(5), S189-S198.
- Thakur, V., Munk, N., Mertens, L. et al., (2016). Does prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome make a difference? A systematic review. *Prenatal Diagnosis*. 36(9), 854-863.
- Van Wegberg, A.M.J., MacDonald, A., Ahring, K. et al., (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: Diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 12(1), 1-56.
- Veroniki, A.A., Cogo, E., Rios, P. et al., (2017). Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: A systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Medicine*. 15(1), 1-20.
- Weston, J., Bromley, R., Jackson, C.F. et al., (2016). Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. Nov 7. 11(11), CD010224.
- World Health Organization (WHO), (2016). [online] WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. [Consultato il 14 luglio 2021]. Disponibile da: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912>
- Ye, Z., Wang, L., Yang, T. et al., (2019). Maternal Viral Infection and Risk of Fetal Congenital Heart Diseases: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Heart Association*. 8(9), 1-13.
- Yu, D., Sui, L., Zhang, N. (2020). Performance of First-Trimester Fetal Echocardiography in Diagnosing Fetal Heart Defects: Meta-analysis and Systematic Review. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 39(3), 471-480.
- Zhang, Y.F., Zeng, X.L., Zhao, E.F. et al., (2015). Diagnostic value of fetal echocardiography for congenital heart disease. In *Medicine (United States)*. 94(42), e1759.
- Zhang, T.N., Wu, Q.J., Liu, Y.S. et al., (2021). Environmental Risk Factors and Congenital Heart Disease: An Umbrella Review of 165 Systematic Reviews and Meta-Analyses With More Than 120 Million Participants. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 8(March), 1-13.
- Zheng, Z., Chen, L., Yang, T. et al., (2018). Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. *Reproductive BioMedicine Online*. 36(4), 472-482.

Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida
Linee Guida Linee Guida