

## **Titolo della LG : ECOGRAFIA OSTETRICA E GINECOLOGICA**

## **Allegato GRADE Evidence Profiles**

## Indice delle tabelle

Capitoli	Tabelle relative ai quesiti:	Pag.
1	1° trimestre di gravidanza	4
2	2° trimestre di gravidanza	9
3	3° trimestre di gravidanza	16
4	Gemelli	29
5	Cervicometria	32
6	Doppler velocimetria	36
7	Ecografia in sala parto	57
8	Eco-office	63
9	Ecografia di riferimento ed ecocardiografia fetale	69
10	Ginecologia	95

## 1° Trimestre di gravidanza

---

**Quesito generale da LG (D4 cap. 1) - Nelle gravidanze con test di screening del primo trimestre indicativo di rischio elevato per aneuploidie, è utile una valutazione dell'anatomia fetale secondo un protocollo predefinito?**

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l' ecografia del 1° trimestre essere utilizzata per identificare **anomalie maggiori fetali congenite** in donne in gravidanza al 1° trimestre (**pop. generale/basso rischio**)?

Sensibilità	0.45 (95% CI: 0.38 a 0.52)
Specificità	1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00)

Prevalenza	1.63%		
------------	-------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1.63%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con anomalie maggiori fetali congenite)	19 studi 115731 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	7 (6 a 8)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da anomalie maggiori fetali congenite)								9 (8 a 10)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza anomalie maggiori fetali congenite)	19 studi 115731 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	983 (983 a 984)		⊕⊕⊕○ MODERATA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi anomalie maggiori fetali congenite)								1 (0 a 1)		

### Spiegazioni

a. eterogeneità negli studi inclusi della RS del 90.1%

**Referenza:** Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50:429-441.

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l' ecografia del 1 trimestre essere utilizzata per identificare **anomalie fetali congenite (tutte) in donne** in gravidanza 1° trimestre (**pop. generale/basso rischio**)?

Sensibilità	0.33 (95% CI: 0.22 a 0.43)
Specificità	1.00 (95% CI: 1.00 a 1.00)

Prevalenza	1.63%		
------------	-------	--	--

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1.63%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con anomalie fetali congenite (tutte))	14 studi 97976 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	1 (0 a 1)	⊕⊕⊕○ MODERATA
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da anomalie fetali congenite (tutte))								1 (1 a 2)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza anomalie fetali congenite (tutte))	14 studi 97976 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno	98 (98 a 98)	
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi anomalie fetali congenite (tutte))								0 (0 a 0)	

## Spiegazioni

a. eterogeneità: I2 93.5% ;b. eterogeneità: I2 del 93.5%

**Referenza:** Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:429-441.

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l' ecografia del 1° trimestre essere utilizzata per identificare **anomalie fetali congenite (tutte)** in donne in gravidanza al 1° trimestre (**pop. alto rischio**)?

Sensibilità	0.61 (95% CI: 0.38 a 0.82)
Specificità	0.80 (95% CI: 0.44 a 0.99)

Prevalenza	3.7%		
------------	------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 3.7%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con anomalie fetali congenite (tutte))	19 studi 115731 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	23 (14 a 30)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da anomalie fetali congenite (tutte))								14 (7 a 23)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza anomalie fetali congenite (tutte))	19 studi 115731 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	768 (422 a 955)		⊕⊕○○ BASSA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi anomalie fetali congenite (tutte))								195 (8 a 541)		

### Spiegazioni

a. eterogeneità negli studi inclusi della RS del 90.5 ; b. intervallo di confidenza ampio

**Referenza:** Karim JN, Roberts NW, Salomon LJ, Papageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. Ultrasound Obstet Gynecol 2017;50:429-

**Domanda GRADE:** Il risultato di casi **falsi positivi** per test Sindrome di Down (SD) rispetto a al risultato di casi **falsi negativi** per test SD dovrebbe essere utilizzato per la valutazione dell'ansia materna legata al test screening per la SD?

**Setting:** donne gravide che si sottopongono a screening per S. Down (test da siero materno, translucenza nucale o entrambi)

**Bibliografia:** Lou S et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 94: 15–27. Does screening for Down's syndrome cause anxiety in pregnant women? A systematic review.

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il risultato di casi falsi positivi per test Sindrome di Down (SD)	al risultato di casi falsi negativi per test SD	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**Ansia materna in caso di falsi positivi (valutato con: scala STAI; Scala da: 20 a 80)**

1 <sup>1,a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	37	32	-	MD 5 punti maggiore (0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----	----	---	-----------------------------	------------------	--

**Ansia materna in caso di falsi positivi (valutato con: PRAQ-R; Scala da: 1 a 13)**

1 <sup>1</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	nessuno	2.7	2.2	-	MD 0.5 punti maggiore (0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
----------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	-----	---	-------------------------------	------------------	--

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

## Spiegazioni

a. la RS include studi osservazionali e RCT, non è stata effettuata una metanalisi dei risultati, fornisce informazioni di tipo descrittivo (non sono riportate misure di associazione). Tra questi studi vi sono 3 RCT che valutano lo stato d'ansia materna in caso di falsi positivi per lo screening della SD. Nello studio di Kleinveld, et. al. Prenat Diagn.; 2006 sono stati inclusi 1846 pazienti, a 686 dei quali è stato offerto lo screening della SD attraverso la translucenza nucale; a 648 lo screening attraverso MST (maternal serum test= e 512 paziente sono state incluse senza ricevere alcuno screening

b. per l'esito considerato non sono riportate misure di associazione della differenza tra le medie

## References

1. Kleinveld, et. Al. Does prenatal screening influence anxiety levels of pregnant women? A longitudinal randomised controlled trial.. Prenat Diagn.; 2006.

## 2° Trimestre di gravidanza

---

**Quesito generale da LG (D1 cap.2):** La valutazione della **biometria fetale** all'esame ecografico di screening del II trimestre di gravidanza consente di effettuare una **corretta datazione della gravidanza?**

**Domanda GRADE:** La biometria fetale con ecografia routinaria rispetto a biometria fetale con ecografia selettiva su indicazione clinica per corretta datazione della gravidanza <sup>a</sup>

**Setting:** ecografia del II trimestre di gravidanza (entro le 24 settimane)

**Bibliografia:** Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD007058.

Valutazione della qualità delle prove							No di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la biometria fetale con ecografia routinaria	biometria fetale con ecografia selettiva su indicazione clinica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
induzione del parto oltre il termine												
8 <sup>1,b</sup>	studi randomizzati	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>d</sup>	non importante	nessuno	245/12820 (1.9%)	388/12696 (3.1%)	<b>RR 0.59</b> (0.42 a 0.83)	<b>1 meno per 100</b> (da 2 meno a 1 meno)	 BASSA	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. I gruppi di intervento e controllo negli 8 studi inclusi per questo outcome prevedevano: l'indagine ecografica routinaria vs un'indagine selettiva su indicazione clinica. In alternativa, se nello studio tutte le donne erano soggette ad una ecografia per la datazione della gravidanza il confronto prevedeva esito dell'ECO conosciuto vs esito dell'ECO non rivelato.

b. qualità delle prove coerente con quella utilizzata dalla RS Cochrane per lo specifico confronto

c. poca chiarezza nella cecità della lista di randomizzazione (Allocation concealment)

d. elevata eterogeneità fra gli 8 studi inclusi I<sup>2</sup>: 68.42%

## References

1. Whitworth M, Bricker L, Mullan C.. Ultrasound for the fetal assessment in early pregnancy (Review).. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2015.

**Domanda GRADE :** Dovrebbe la biometria fetale per femore corto rispetto alla biometria per femore lungo (normale) essere utilizzata per misurare il ritardo di crescita intrauterino (IUGR+SGA)?

**Setting:** Donne in gravidanza all' esame ecografico del II trimestre

**Bibliografia:** D'Ambrosio V et Al. Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98:11–17.

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	biometria fetale per femore corto	biometria per femore lungo (normale)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

prevalenza del ritardo di crescita (valutato con: biometria fetale (femore corto: al di sotto del 5° percentile o di -2 deviazioni standard))

6	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	438/3078 (14.2%)	11634/222302 (5.2%)	OR 4.04 (3.63 a 4.50)	13 più per 100 (da 11 più a 15 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
								5.0%		13 più per 100 (da 11 più a 14 più)		

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## Spiegazioni

a. selection bias: dimensione campionaria globale sbilanciata nei due gruppi: con 1.4% (3078/225380) nel gruppo d'intervento e con 98.6% nel gruppo di controllo.

b. eterogeneità su diversi aspetti: nelle definizioni di restrizione di crescita intrauterina IUGR (intrauterine growth restriction) e di feti piccoli per età gestazionale SGA (small-for-gestational-age); eterogeneità nella numerosità dei casi in alcuni degli studi inclusi e nel loro disegno non randomizzato. Anche quando gli autori degli studi selezionati usano la stessa definizione di lunghezza del femore corto FL (<5th percentile for gestational age), si riferiscono comunque a differenti carte di crescita.

Domanda da LG (D2 cap. 2): E 'utile effettuare nella popolazione generale delle gravide lo studio dell'anatomia fetale a 19-21 settimane di età gestazionale

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la Biometria fetale (ecografia routinaria) rispetto alla biometria fetale (ecografia su indicazione clinica) essere utilizzata per l'individuazione di malformazioni fetali/mortalità e morbilità perinatale

**Setting:** donne in gravidanza al controllo ecografico del II trimestre (19-21 settimane di età gestazionale) popolazione generale

**Bibliografia:** Whitworth M, Bricker L, Mullan C. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD007058.

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	biometria fetale (ecografia routinaria)	biometria fetale (ecografia su indicazione clinica)	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**Individuazione malformazioni fetali (follow up: medio 24 settimane; valutato con: proporzione di pazienti con anomalie fetali)**

2 <sup>1</sup>	studi randomizzati <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	33/206 (16.0%)	8/181 (4.4%)	RR 3.46 (1.67 a 7.14)	11 più per 100 (da 3 più a 27 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
								2.0%		5 più per 100 (da 1 più a 12 più)		

**Mortalità perinatale**

10	studi randomizzati	serio	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno	132/17972 (0.7%)	146/17763 (0.8%)	RR 0.89 (0.70 a 1.12)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕○○ BASSA	
----	--------------------	-------	----------------	----------------	--------------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	--	---------------	--

**basso peso alla nascita (sotto ai 2500g)**

8	studi randomizzati	serio <sup>d</sup>	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	nessuno	460/9729 (4.7%)	435/9608 (4.5%)	RR 1.04 (0.82 a 1.33)	0 meno per 100 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---------------------------------------	---------------	--

**Valutazione dell'Apgar a 5 minuti dalla nascita (valutato con: Apgar score [punteggio <=7])**

4	studi randomizzati	serio <sup>f</sup>	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno	24/1964 (1.2%)	28/1942 (1.4%)	RR 0.76 (0.33 a 1.72)	0 meno per 100 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	---------	----------------	----------------	--------------------------	---------------------------------------	---------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

- a. 2 RCT che includevano 17158 donne sottoposto al controllo ecografico. l'indagine ecografica routinaria vs un'indagine selettiva su bisogno clinico. In alternativa, se nello studio tutte le donne erano soggette ad una ecografia per la datazione della gravidanza il confronto prevedeva esito dell'ECO conosciuto vs esito dell'ECO non rivelato.
- b. Molti degli studi inclusi e metanalizzati avevano limitazioni nel disegno, fra cui reporting poco chiaro del mascheramento della sequenza di randomizzazione ( allocation concealment methods )
- c. Intervalli di confidenza ampi, che attraversano la linea di indifferenza
- d. Gli studi inclusi, che valutano l'esito secondario " basso peso alla nascita" sono definiti dagli autori della RS Cochrane, a rischio di Performance bias per assenza completa della cecità sul trattamento assegnato o su una delle parti coinvolte nel mascheramento del trattamento assegnato (singolo, doppio o triplo cieco). Ciò può in qualche modo interferire con le cure ricevute nei due gruppi di trattamento.
- e. Eterogeneità nella definizione del basso peso alla nascita fra i vari studi, I2 --> 77%
- f. Gli studi inclusi per l'esito secondario "valutazione del punteggio Apgar a 5 minuti dalla nascita" sono definiti dagli autori della RS Cochrane, sono a rischio di Performance bias per assenza completa della cecità sul trattamento assegnato o su una delle parti coinvolte nel mascheramento del trattamento assegnato (singolo, doppio o triplo cieco). Ciò potrebbe aver interferito nella cura ricevuta per i due gruppi di trattamento.

## References

1. Whitworth M, Bricker L, Mullan C.,. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. . Cochrane Database of Systematic Reviews; 2015.

**Domanda GRADE:** Dovrebbe lo studio dell'anatomia fetale rispetto a nessun controllo essere utilizzato per l'individuazione malformazioni cardiache fetali

**Setting:** donne in gravidanza al controllo ecografico del II trimestre (a circa 20 settimane di età gestazionale) popolazione generale

**Bibliografia:** Van Velzen C L, et al. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. Int J Gynecol Obstet 2018;140: 137-145

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo studio dell'anatomia fetale	nessun controllo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

**Detection rate delle malformazioni cardiache**

7	studi osservazionali <sup>a</sup>	non importante	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	2246/4992 (45.0%)	0/0	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	
---	-----------------------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------------------	-----	---------------	--	---------------------	--

CI: Confidence interval

**Spiegazioni**

a. studi osservazionali di coorte, in parte retrospettivi e in parte analisi retrospettive di dati raccolti prospetticamente

b. gli autori della revisione riportano eterogeneità nella popolazione inclusa relativamente al tipo e gravità delle malformazioni cardiache, ai protocolli di ultrasonografie utilizzati e al tempo di follow up osservato dopo il parto

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la diagnosi prenatale di cardiopatie congenite critiche rispetto a diagnosi postnatale di cardiopatie congenite critiche essere utilizzata per ridurre il tasso di mortalità preoperatoria <sup>1</sup>

**Setting:** cardiopatie congenite critiche individuate in epoca prenatale rispetto a quelle in cui la diagnosi di cardiopatia era avvenuta dopo la nascita

**Bibliografia:** Holland,BJ,et. al. 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 ; 2015.

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la diagnosi prenatale di cardiopatie congenite critiche	diagnosi postnatale di cardiopatie congenite critiche	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

tasso di mortalità preoperatoria

8	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1/36 (2.8%)	1/20 (5.0%)	<b>OR 0.26</b> (0.08 a 0.84)	<b>4 meno per 100</b> (da 5 meno a 1 meno)	 BASSA	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	-------------	-------------	---------------------------------	---	--	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## References

1. al., Holland,BJ,et. 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 ; 2015.

## 3° Trimestre di gravidanza

---

**Quesito generale da LG (D1/D2/D3 cap. 3):** 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?

Nella popolazione a basso rischio generale 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?

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

**Domanda GRADE :** Dovrebbero i marcatori placentari (da soli o in combinazione tra loro) rispetto all' ecografia per la stima del peso fetale essere utilizzati per stimare basso peso alla nascita (SGA) in donne in gravidanza dopo la 24° sett

**Setting:** popolazione generale di donne in gravidanza (a basso e alto rischio di complicanze) dopo la 24° settimana di gestazione

**Bibliografia:** Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 14;5(5):CD012245

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	marcatori placentari (da soli o in combinazione tra loro)	ecografia per la stima del peso fetale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
ritardo di crescita intrauterino (valutato con: SGA (birthweight ≤ 10th centile))												
86	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante <sup>a</sup>	non importante	nessuno	0/0 <sup>b,c</sup>	0/0	<b>DOR 21.3</b> (13.1 a 34.5) <sup>d</sup>	-- per 1.000 (da -- a --)	 BASSA	

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

a. In terms of applicability concerns; 53% of studies were at high concern for patient selection, mostly due to inclusion of only high- or low-risk women rather than an unselected population of pregnant women where both are likely to be included. Fourteen studies (15%) were of high concern regarding the reference standard due to differing definitions of SGA, for example if gestation was not taken into account or centiles were based on the study population only.

b. test biochimici della funzionalità placentare: human placental lactogen (hPL), oestriol, placental growth factor (PIGF) and uric acid, ultrasound EFW and placental grading and urinary oestriol —

c. dati non disponibili in modo distinto nei due gruppi a confronto; complessivamente su un totale di 175426 donne sottoposte a valutazione con test biochimici o con ecografia per la valutazione dei neonati small for gestational age, l'8.8% (15.471 donne) ha partorito infanti con basso peso alla nascita.

d. odds ratio diagnostica

**Domanda GRADE:** Dovrebbero i marcatori placentari e l'ecografia essere utilizzati per diagnosticare basso peso alla nascita (small gestational age -SGA) in donne in gravidanza dopo la 24° settimana?

Sensibilità	0.74 (95% CI: 0.64 a 0.83)
Specificità	0.88 (95% CI: 0.00 a 0.00)

Prevalenza	19%		
------------	-----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 19%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con basso peso alla nascita (small gestational age -SGA))	32 studi 51702 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	141 (122 a 158)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da basso peso alla nascita (small gestational age -SGA))								49 (32 a 68)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza basso peso alla nascita (small gestational age -SGA))	32 studi 51702 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	713 (0 a 0)		⊕⊕⊕○ MODERATA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi basso peso alla nascita (small gestational age -SGA))								97 (810 a 810)		

**Referenza:** : Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019 May 14;5(5):CD012245

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia del 3° trimestre (circonferenza addominale fetale) essere utilizzata per diagnosticare restrizione di crescita fetale (Small for gestational age) in donne in gravidanza dopo la 32° settimana?

Sensibilità	0.35 (95% CI: 0.20 a 0.52)
Specificità	0.97 (95% CI: 0.95 a 0.98)

Prevalenza	8.5%
------------	------

Esito	Ne degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 8.5%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con restrizione di crescita fetale (Small for gestational age))	6 studi 9592 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	30 (17 a 44)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da restrizione di crescita fetale (Small for gestational age))								55 (41 a 68)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza restrizione di crescita fetale (Small for gestational age))	6 studi 9592 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	888 (869 a 897)		⊕⊕⊕○ MODERATA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi restrizione di crescita fetale (Small for gestational age))								27 (18 a 46)		

### Spiegazioni

- a. Alla maggior parte degli studi è ad alto rischio di bias almeno per un item, rissk of bias per "reference standard" e alcuni per il "flow and timing" secondo la valutazione con QUADAS-2 tool per le revisioni di accuratezza dei test diagnostici.

**Referenza.** Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. 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. 2019 May;220(5):449-459.e19.

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia del 3° trimestre (stima del peso fetale) essere utilizzata per diagnosticare restrizione di crescita fetale (Small for gestational age) in donne in gravidanza dopo la 32° settimana?

Sensibilità	0.38 (95% CI: 0.31 a 0.46)
Specificità	0.95 (95% CI: 0.93 a 0.97)

Prevalenza	8.5%
------------	------

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 8.5%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con restrizione di crescita fetale (Small for gestational age))	13 studi 30866 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a,b</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	32 (26 a 39)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da restrizione di crescita fetale (Small for gestational age))								53 (46 a 59)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza restrizione di crescita fetale (Small for gestational age))	13 studi 30866 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a,c</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	869 (851 a 888)		⊕⊕⊕○ MODERATA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi restrizione di crescita fetale (Small for gestational age))								46 (27 a 64)		

### Spiegazioni

a.. la maggior parte degli studi è ad alto rischio di bias almeno per un item, risk of bias per "reference standard" e alcuni per il "flow and timing" secondo la valutazione con QUADAS-2 tool per le revisioni di accuratezza dei test diagnostici; b Diagnostic odds ratio (DOR): 13.6 (95%CI: 9.2-19) ; c. Diagnostic odds ratio (DOR): 17.4 (95%CI: 9.2-29.1)

**Referenza:** Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Peguero A, Sotiriadis A, Figueras F. 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. 2019 May;220(5):449-459.e19.

## Domanda GRADE: Dovrebbe l'ecografia di routine del 3° trimestre rispetto a misurazioni seriate della lunghezza sinfisi-fondo essere utilizzata per migliorare l'esito della gravidanza

Setting: donne in gravidanza al 3° trimestre a basso rischio

Bibliografia: Al-Hafez L, Chauhan SP, Riegel M, Balogun OA, Hammad IA, Berghella V. Routine third-trimester ultrasound in low-risk pregnancies and perinatal death: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 Nov;2(4):100242.

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'ecografia di routine del 3° trimestre	misurazioni seriate della lunghezza sinfisi-fondo	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>Restrizione di crescita fetale / Fetal growth restriction (valutato con: stima peso fetale &lt;10° centile)</b>												
7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	763/10388 (7.3%)	337/9021 (3.7%)	RR 2.11 (1.86 a 2.39)	4 più per 100 (da 3 più a 5 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Small for gestational age (SGA) (valutato con: peso alla nascita &lt;10° percentile per età gestazionale)</b>												
7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	801/12311 (6.5%)	712/11280 (6.3%)	RR 0.94 (0.77 a 1.14)	0 meno per 100 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>large for gestational age (LGA) (valutato con: peso alla nascita &gt;90° percentile)</b>												
7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	901/10411 (8.7%)	815/9372 (8.7%)	RR 0.97 (0.89 a 1.06)	0 meno per 100 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>mortalità perinatale</b>												
7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	41/11322 (0.4%)	34/10285 (0.3%)	RR 1.14 (0.68 a 1.89)	0 meno per 100 (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>morbilità perinatale (necessità di rianimazione)</b>												
7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	386/12062 (3.2%)	405/11022 (3.7%)	RR 0.94 (0.83 a 1.07)	0 meno per 100 (da 1 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>morbilità perinatale (ricovero in terapia intensiva neonatale -TIN)</b>												

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ecografia di routine del 3° trimestre	misurazioni seriate della lunghezza sinfisi-fondo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	482/5236 (9.2%)	458/5295 (8.6%)	<b>RR 1.07</b> (0.94 a 1.20)	<b>1 più per 100</b> (da 1 meno a 2 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	

morbilità perinatale (respiratory distress syndrome RDS)

7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	5/175 (2.9%)	4/175 (2.3%)	<b>RR 1.25</b> (0.22 a 7.11)	<b>1 più per 100</b> (da 2 meno a 14 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	--	------------------	--

Morbilità perinatale (emorragia intraventricolare di grado III o IV )

7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	0/7216 (0.0%)	2/6129 (0.0%)	<b>RR 0.30</b> (0.03 a 2.89)	<b>0 meno per 100</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	------------------	--

Morbilità perinatale (sepsi neonatale)

7	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	7/7216 (0.1%)	4/6131 (0.1%)	<b>RR 1.48</b> (0.43 a 5.05)	<b>0 meno per 100</b> (da 0 meno a 0 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	------------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. Gli autori della RS riportano che tutti gli studi inclusi sono ad alto rischio di bias per la mancanza di una corretta cecità dei partecipanti o del personale dello studio, in particolare considerando la natura/soggettività dell'intervento. Anche per quanto riguarda la cecità nella valutazione degli outcome gli studi inclusi sono considerati ad alto rischio di bias perché nessuno riporta che la valutazione avveniva da parte di personale in cieco rispetto al trattamento assegnato.

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'esame ecografico universale essere utilizzato per identificare macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA) in **donne nullipare** alla **36 settimana** di gravidanza?

Sensibilità	0.38 (95% CI: 0.31 a 0.45)
Specificità	0.97 (95% CI: 0.96 a 0.97)

Prevalenza	5%
------------	----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 5%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA))	1 studi 3866 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	2 (2 a 2)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA))								3 (3 a 3)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA))	1 studi 3866 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	92 (91 a 92)		⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA))								3 (3 a 4)		

### Spiegazioni

a. odds ratio diagnostico: 17.1 [12.0-24.3] (ratio tra rapporto di verosimiglianza positivo e negativo :11/0.64).

Referenza: Sovio U, Moraitis AA, Wong HS, Smith GCS. Universal vs selective ultrasonography to screen for large-for-gestational-age infants and associated morbidity. Ultrasound Obstet Gynecol 2018;51:783–91.

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'esame ecografico universale essere utilizzato per identificare macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA) in **donne dopo la 24 settimana** di gestazione?

Sensibilità	0.53 (95% CI: 0.47 a 0.59)
Specificità	0.94 (95% CI: 0.92 a 0.95)

Prevalenza	5%	0%	0%
------------	----	----	----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 5%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA))	30 studi 80045 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	3 (2 a 3)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA))								2 (2 a 3)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA))	30 studi 80045 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	89 (87 a 91)		⊕⊕⊕○ MODERATA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi macrosomia alla nascita (Large for gestational age LGA))								6 (4 a 8)		

### Spiegazioni

a. cecità non garantita in molti studi

Referenza: A Moraitis , N Shreeve , U Sovio , P Brocklehurst , A Heazell , JG Thornton, SC Robson, A Papageorghiou , GC Smith. 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. 2020

## Domanda GRADE: Dovrebbe l'ecografia di screening del III trimestre rispetto a nessun controllo essere utilizzata per identificare anomalie congenite

Setting: donne in gravidanza al controllo ecografico del III trimestre che avevano precedentemente effettuato ecografia del 2° trim\_popolazione generale

Bibliografia: Drukker L, Bradburn E, Rodriguez GB, Roberts NW, Impey L, Papageorgiou AT. How often do we identify fetal abnormalities during routine third-trimester ultrasound? A systematic review and meta-analysis. Bjog. 2021;128(2):259-69

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'ecografia di screening del III trimestre	nessun controllo per il III trimestre	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
detection rate di anomalie fetale (valutato con: prevalenza cumulativa (x 1000))												
13	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	3.68	0	non stimabile	0 (0 a 0)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
Detection rate di anomalie fetali (valutato con: incidenza complessiva)												
13 <sup>b</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>a,c</sup>	non importante	nessuno	643/141717 (0.5%)	0/0	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	
Anomalie genito-urinarie (valutato con: incidenza sul totale delle malformazioni)												
13	studi osservazionali	non importante	non importante	serio	non importante	nessuno	351/643 (54.6%)	0/0	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	
Anomalie del sistema nervoso centrale												
13	studi osservazionali	non importante	non importante	serio	non importante	nessuno	113/643 (17.6%)	0/0	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	
anomalie: difetti cardiaci												
13	studi osservazionali	non importante	non importante	serio	non importante	nessuno	90/643 (14.0%)	0/0	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	

CI: Confidence interval

### Spiegazioni

a. eterogeneità elevata fra gli studi inclusi, sia rispetto al tipo di studi inclusi (RCT e studi osservazionali) sia per la popolazione (es. differenze nell'età gestazionale delle donne incluse). Anche l'estensione del periodo degli studi inclusi, che va dal 1979 al 2019, può aver influito sulla confrontabilità tra i risultati date le differenze legate agli aggiornamenti nelle cure prenatali nei diversi periodi di tempo.

b. 13 studi che includevano 141.717 donne sottoposte al controllo ecografico del 3° trimestre; solo 3 degli studi inclusi sono RCT

c. gli autori riportano: "We found that the funnel plot was statistically asymmetrical at a significant level (P = 0.0221). asymmetry does not confirm publication bias, as the distribution on the funnel plot is not skewed to the left or the right. Rather, this asymmetry is more likely due to the high degree of heterogeneity present in the studies".

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l' esame ecografico universale essere utilizzato per identificare morbidità perinatale (distocia della spalla) in donne dopo la 24 settimana di gestazione?

Sensibilità	0.22 (95% CI: 0.10 a 0.42)
Specificità	0.90 (95% CI: 0.81 a 0.95)

Prevalenza	1.3%	2.5%	11%
------------	------	------	-----

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested			Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1.3%	probabilità pre-test di 2.5%	probabilità pre-test di 11%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con morbidità perinatale (distocia della spalla))	6 studi 26264 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	0 (0 a 1)	1 (0 a 1)	2 (1 a 5)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da morbidità perinatale (distocia della spalla))								1 (0 a 1)	2 (2 a 3)	9 (6 a 10)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza morbidità perinatale (distocia della spalla))	6 studi 26264 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	88 (80 a 93)	87 (79 a 92)	80 (72 a 84)		⊕⊕⊕○ MODERATA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi morbidità perinatale (distocia della spalla))								11 (6 a 19)	11 (6 a 19)	9 (5 a 17)		

## Spiegazioni

- a. cecità non garantita in molti studi Referenza: A Moraitis , N Shreeve , U Sovio , P Brocklehurst , A Heazell , JG Thornton, SC Robson, A Papageorghiou , GC Smith. 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. 2020 Oct 13;17(10):e1003190.

**Quesito generale da LG (D4/D5 cap. 3):** Nella popolazione ad alto rischio generale e che ha già eseguito l'ecografia a 20 settimane, l'ecografia a 30-32 settimane versus ecografia a 34-36 settimane è utile per migliorare l'esito della gravidanza?

Nella popolazione ad alto rischio generale 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?

**Nota:** alcuni esiti di interesse per le domande da LG sono stati tabulati nell'ambito della revisione sistematica in cui erano inclusi, al fine di non duplicare tabelle. In questo caso le D4 e D5 prevedevano la valutazione dell'esito identificazione di feti "small for gestational age/fetal growth restriction" secondo quanto riportato dalla RS Cochrane Heazell 2019. Tale esito è riportato nella tabella 10.

**Domanda GRADE:** Screening ecografico universale del 3° trimestre rispetto a ecografia selettiva per valutare la macrosomia alla nascita

**Setting:** donne nullipare alla 36° settimana di gestazione (alto e basso rischio di complicanze)

**Bibliografia:** Sovio U, Moraitis AA, Wong HS, Smith GCS. Universal vs selective ultrasonography to screen for large-for-gestational-age infants and associated morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51:783-91. <https://doi.org/10.1002/uog.17491>

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	screening ecografico universale del 3° trimestre	ecografia selettiva	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
morbilità neonatale (valutato con: identificazione dei neonati LGA (large for gestational age) + crescita della circonferenza addominale (ACGV) )												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	0/0	0/0	RR 2.0 (1.1 a 3.6)	2 meno per 100 (da 4 meno a 1 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. 1 RCT che includeva 3866 donne complessivamente; i casi esposti per morbilità neonatale sono stati complessivamente 267

**Quesito generale da LG (D8 cap 3):** Nelle donne con diagnosi di placenta previa, lo studio ecografico mirato della placenta per valutazione del sospetto accretismo placentare versus ecografia di routine è utile a migliorare gli esiti clinici?

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la diagnosi prenatale di PAS (placenta accreta spectrum) rispetto alla diagnosi di PAS rilevata al momento del parto essere utilizzata per migliorare gli esiti clinici della gravidanza?

**Setting:** donne con diagnosi di placenta accreta spectrum (PAS)

**Bibliografia:** Buca D, Liberati M, Cali G, Forlani F, Caisutti C, Flacco ME, Manzoli L, Familiari A, Scambia G, D'Antonio F. Influence of prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta on maternal outcome: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Sep;52(3):304-309

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	diagnosi prenatale di PAS (placenta accreta spectrum)	diagnosi di PAS rilevata al momento del parto	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
lunghezza della degenza ospedaliera (valutato con: giorni)												
6 <sup>a</sup>	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	220	171	-	MD 0.77 giorni maggiore (0.4 maggiore a 1.94 maggiore)	 BASSA <sup>b</sup>	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

## Spiegazioni

a. per il confronto sull'esito degenza ospedaliera sono stati inclusi 6 studi con 391 donne; l'intera revisione sistematica ha incluso 13 studi su 971 donne. Studi osservazionali principalmente retrospettivi.

b. Non è riportata una misura di associazione; è riportato il valore di p: 0.20

Gemelli

---

**Quesito generale da LG (D7 Cap 4): Qual è il ruolo dell'ecografia nelle gravidanze gemellari con morte in utero di un gemello?**

**Domanda GRADE:** dovrebbe l'ecografia nella gravidanza **gemellare monocoriale** rispetto all'ecografia nella **gravidanza bicoriale** essere utilizzata per valutare la prognosi del co-gemello a seguito di morte fatale spontanea intrauterina di un singolo gemello?

**Setting:** Prognosi del co-gemello a seguito della morte fetale intrauterina spontanea di un singolo gemello

**Bibliografia:** Mackie FL, Rigby A, Morris RK, Kilby MD. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2019 Apr;126(5):569-578. doi: 10.1111/1471-0528.15530.

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'ecografia nella gravidanza gemellare monocoriale	l'ecografia nella gravidanza gemellare bicoriale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**1. mortalità neonatale co-gemello (valutato con: morte entro 28 giorni)**

11	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	b	c	<b>OR 1.95</b> (1.00 a 3.79) <sup>d</sup>	<b>2 meno per 1.000</b> (da 4 meno a 1 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
----	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	---	---	--	---	---------------------	--

**2. morbidità neonatale co-gemello: MORTE in utero del co-gemello**

19	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto <sup>f</sup>	g	h	<b>OR 2.06</b> (1.14 a 3.71) <sup>i</sup>	<b>2 meno per 1.000</b> (da 4 meno a 1 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
----	----------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--	---	---	--	---	---------------------	--

**2. morbidità perinatale co-gemello: danno cerebrale post-natale (abnormal post-natal brain imaging)**

7	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto <sup>f</sup>	j	k	<b>OR 5.41</b> (1.03 a 28.58) <sup>l</sup>	<b>5 meno per 1.000</b> (da 29 meno a 1 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	---	---	---	--	---------------------	--

**3.parto pretermine del co-gemello**

10	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto <sup>f</sup>	m	n	<b>OR 1.42</b> (0.67 a 2.99) <sup>o</sup>	<b>1 meno per 1.000</b> (da 3 meno a 1 meno)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
----	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	--	---	---	--	---	---------------------	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## Spiegazioni

- a. Si riporta il dato di mortalità neonatale (mortalità entro il gg 28 dalla nascita) mentre l'esito che si voleva osservare era la mortalità perinatale
- b. Il tasso di **mortalità neonatale co-gemello** riportato nella RS per i due gruppi a confronto è riferito ad un insieme di studi diversi fra loro. Nel gruppo delle gravidanze gemellari monocoriali il tasso è del 27,9% [IC95% 21,1-36,9], analisi di 18 studi, 206 gravidanze.
- c. Il tasso di **mortalità neonatale co-gemello** riportato nella RS per i due gruppi a confronto è riferito ad un insieme di studi diversi fra loro. Nel gruppo delle gravidanze gemellari bicoriali il tasso è del 21,2% [IC95% 14,5-31,2] 12 studi, 130 gravidanze
- d. In tabella è riportata la misura di associazione (OR) relativa a 11 studi, 232 gravidanze; la RS non riporta il tasso di mortalità rispettivamente per i due gruppi utilizzati per il calcolo dell'OR.
- e. Gli autori della meta-analisi evidenziano un rischio di distorsione per sovrastima dell'esito attribuibile a un selection bias per maggiore propensione a segnalare eventi gravi
- f. Funnel plot appare asimmetrico e il test di Egger è suggestivo di un piccolo effetto studio relato (publication bias)
- g. Il tasso di **morbilità neonatale (MORTE in utero del co-gemello)** riportato nella RS per i due gruppi a confronto è riferito ad un insieme di studi diversi fra loro. Nel gruppo delle gravidanze gemellari monocoriali il tasso è del 41% [IC95% 33,7-49,9] 32 studi, 379 gravidanze
- h. Il tasso di **morbilità neonatale (MORTE in utero del co-gemello)** riportato nella RS per i due gruppi a confronto è riferito ad un insieme di studi diversi fra loro. Nel gruppo delle gravidanze gemellari bicoriali il tasso è del 22,4% [IC95% 16,2-30,9] 20 studi, 255 gravidanze
- i. In tabella è riportata la misura di associazione (OR) relativa a 19 studi, 441 gravidanze; la RS non riporta il tasso di mortalità in utero del co-gemello rispettivamente per i due gruppi utilizzati per il calcolo dell'OR
- j. Il tasso di **morbilità neonatale (danno cerebrale post-natale)** riportato nella RS per i due gruppi a confronto è riferito ad un insieme di studi diversi fra loro. Nel gruppo delle gravidanze gemellari monocoriali il tasso è del 43% [IC95% 32,8-56,3] 12 studi, 140 gravidanze
- k. Il tasso di **morbilità neonatale (danno cerebrale post-natale)** riportato nella RS per i due gruppi a confronto è riferito ad un insieme di studi diversi fra loro. Nel gruppo delle gravidanze gemellari bicoriali il tasso è del 21,2% [IC95% 10,6-42,4] 7 studi, 75 gravidanze
- l. In tabella è riportata la misura di associazione (OR) relativa a 7 studi, 142 gravidanze; la RS non riporta il tasso di danno cerebrale post-natale rispettivamente per i due gruppi utilizzati per il calcolo dell'OR
- m. L'incidenza del **parto pretermine del co-gemello** riportato nella RS per i due gruppi a confronto è riferito ad un insieme di studi diversi fra loro. Nel gruppo delle gravidanze gemellari monocoriali il tasso è del 58% [IC95% 48,2-70,9] 20 studi, 202 gravidanze
- n. L'incidenza del **parto pretermine del co-gemello** riportato nella RS per i due gruppi a confronto è riferito ad un insieme di studi diversi fra loro. Nel gruppo delle gravidanze gemellari bicoriali il tasso è del 53,7% [IC95% 40,8-70,6] 12 studi, 107 gravidanze
- o. In tabella è riportata la misura di associazione (OR) relativa a 10 studi, 167 gravidanze; la RS non riporta l'incidenza del parto pretermine del co-gemello rispettivamente per i due gruppi utilizzati per il calcolo dell'OR

## Cervicometria

---

**Quesito generale da LG (D3 Cap 5): Nella gravidanza gemellare è utile eseguire la cervicometria a 19-21 settimane?**

**Domanda GRADE:** Dovrebbe il cerchiaggio dopo cervicometria rispetto a nessun intervento essere utilizzato per prevenire il parto pretermine?

**Setting:** pazienti con gravidanza gemellare

**Bibliografia:** Chunbo, Li. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol; 2019.

Valutazione della qualità delle prove							Ne di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il cerchiaggio dopo cervicometria	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>parto prematuro &lt;37 settimane [studi randomizzati]</b>												
3	studi randomizzati 1,2,3	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	22/24 (91.7%)	19/25 (76.0%)	<b>RR 1.18</b> (0.91 a 1.53)	<b>137 più per 1.000</b> (da 68 meno a 403 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>parto prematuro &lt;34 settimane [studi randomizzati]</b>												
3	studi randomizzati 1,2,3	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	15/24 (62.5%)	6/25 (24.0%)	<b>RR 2.42</b> (1.12 a 5.21)	<b>341 più per 1.000</b> (da 29 più a 1.000 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	
<b>parto prematuro &lt;37 settimane [studi osservazionali]</b>												
3	studi osservazionali	non importante <sup>4,5,6</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	102/136 (75.0%)	118/142 (83.1%)	<b>RR 0.94</b> (0.83 a 1.06)	<b>50 meno per 1.000</b> (da 141 meno a 50 più)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>parto prematuro &lt;34 settimane [studi osservazionali]</b>												
6	studi osservazionali	non importante <sup>4,5,6,7,8,9</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	83/216 (38.4%)	114/206 (55.3%)	<b>RR 0.73</b> (0.59 a 0.90)	<b>149 meno per 1.000</b> (da 227 meno a 55 meno)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>parto pretermine &lt;37 settimane e lunghezza cervice uterina ≤ 15mm [studi osservazionali]</b>												
3	studi osservazionali	non importante <sup>4,5,6</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	60/79 (75.9%)	67/75 (89.3%)	<b>RR 0.86</b> (0.74 a 0.99)	<b>125 meno per 1.000</b> (da 232 meno a 9 meno)	⊕⊕○○ BASSA	

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	il cerchiaggio dopo cervicometria	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

parto pretermine <34 settimane e lunghezza cervice uterina ≤ 15mm [studi osservazionali]

3	studi osservazionali	non importante <sup>4,5,6</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	34/79 (43.0%)	58/75 (77.3%)	<b>RR 0.57</b> (0.43 a 0.75)	<b>333 meno per 1.000</b> (da 441 meno a 193 meno)	 BASSA	
---	----------------------	---------------------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	---	--	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. In tutti e tre gli studi [Althuis 2001, Berghella 2004, Rust 2000] si osserva un rischio di bias legato al metodo di randomizzazione, più nello specifico si osserva un elevato rischio di allocation concealment. Per lo studio Berghella 2004 si segnala un rischio non noto correlato alla generazione della sequenza random (random sequence generation). Tutti e tre gli studi presentano un rischio non noto per blinding dei partecipanti e del personale coinvolto.

## References

1. SM, Althuisius. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): Therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 2001.
2. V, Berghella. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: A randomized trial. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 2004.
3. OA, Rust. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 2000.
4. TM, Adams. Does cervical cerclage decrease preterm birth in twin pregnancies with a short cervix? J Matern Fetal Neonatal Med; 2018.
5. MN, Han. The impact of cerclage in twin pregnancies on preterm birth rate before 32 weeks. J Matern Fetal Neonatal Med; 2018.
6. A, Roman. Efficacy of ultrasound-indicated cerclage in twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol; 2015.
7. C, Houlihan. Cervical cerclage for preterm birth prevention in twin gestation with short cervix: a retrospective cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol; 2016.
8. AS, Roman. The efficacy of sonographically indicated cerclage in multiple gestations. J Ultrasound Med; 2005.
9. RB, Newman. Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length. Am J Obstet Gynecol; 2002.

**Quesito generale da LG (D5 Cap 5): La valutazione ecografica della cervicometria è utile nelle pazienti con contrazioni pretermine?**

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'esame di cervicometria transvaginale rispetto a nessun intervento essere utilizzato per prevenire il parto pretermine?

**Setting:** pazienti con gravidanze singole e sintomi PTL (preterm labour)

**Bibliografia:** Berghella V, Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 9. Art. No.: CD007235.

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'esame di cervicometria transvaginale	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**1. Parto Prematuro <37settimane in pazienti con gravidanze singole e sintomi PTL**

2	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto <sup>b</sup>	27/121 (22.3%)	42/121 (34.7%)	<b>RR 0.59</b> (0.26 a 1.32)	<b>142 meno per 1.000</b> (da 257 meno a 111 più)	⊕⊕○○ BASSA	
---	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	--	----------------	----------------	---------------------------------	--	---------------	--

**2. Parto Prematuro <34settimane in pazienti con gravidanze singole e sintomi PTL**

3 <sup>c</sup>	studi randomizzati <sup>c</sup>	serio <sup>a,d</sup>	non importante	non importante	non importante	bias di pubblicazione fortemente sospetto <sup>b</sup>	9/129 (7.0%)	16/127 (12.6%)	<b>RR 0.55</b> (0.25 a 1.20)	<b>57 meno per 1.000</b> (da 94 meno a 25 più)	⊕⊕○○ BASSA	
----------------	---------------------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--	--------------	----------------	---------------------------------	---	---------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. Per gli studi Ness 2007 e Palancio 2018 si applica downgrade di 1 punto per alto rischio di performance bias (non era previsto il cieco per le pazienti e il personale coinvolto) e per possibile rischio (unclear risk) di detection bias (non è stata condotta una valutazione in cieco dell'esito). Per lo studio Palancio 2018 si segnala un alto rischio di attrition bias per dati su alcuni esiti incompleti (perdita al follow-up del 5% dei pazienti randomizzati per dati mancanti riguardanti la nascita del neonato).

b. in riferimento allo studio di Palancio 2018 si segnala un possibile rischio (unclear risk) di distorsione per reporting bias

c. sono inclusi 2 studi randomizzati [Palancio 2018 e Ness 2007] e 1 revisione sistematica [Alfirevic 2007]

d. Per la revisione sistematica [Alfirevic 2007] si segnala un alto rischio di performance bias (non era previsto il cieco per i pazienti e il personale coinvolto)



**Quesito generale da LG (D1Cap 6):** Nella popolazione generale sottoposta ad ecografia di screening la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale migliora gli esiti? 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?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale compared to no doppler for popolazione generale sottoposta ad ecografia di screening

**Setting:** popolazione generale di gravide

**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.

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	velocimetria Doppler dell'arteria ombelicale	no doppler	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>mortalità perinatale (assessed with: N di bimbi deceduti)</b>												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	39/5611 (0.7%)	48/5572 (0.9%)	<b>RR 0.80</b> (0.35 to 1.83)	<b>2 fewer per 1.000</b> (from 6 fewer to 7 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
<b>Morbilità perinatale (assessed with: N di bimbi con patologia neonatale)</b>												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	1/1015 (0.1%)	1/1001 (0.1%)	<b>RR 0.99</b> (0.06 to 15.75)	<b>0 fewer per 1.000</b> (from 1 fewer to 15 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	

CI: confidence interval; RR: risk ratio

## Spiegazioni

**Quesito generale da LG (D2Cap 6):** 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?

**Domanda GRADE:** velocimetria ombelicale versus no velocimetria in popolazione a rischio migliora gli esiti?

**Setting:** popolazione di gravide ad alto rischio

**Bibliografia:** 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.

Sensitivity	0.26 (95% CI: 0.23 to 0.31)
Specificity	0.93 (95% CI: 0.90 to 0.95)

Prevalences	2%		
-------------	----	--	--

Outcome	No of studies (No of patients)	Study design	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1.000 patients tested	Test accuracy CoE	
			Risk of bias	Indirectness	Inconsistency	Imprecision	Publication bias	pre-test probability of 2%		
<b>True positives</b> (patients with patologia ipertensiva)	8 studies 37971 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serious <sup>a</sup>	serious	not serious	not serious	none	5 (5 to 6)	⊕⊕○○ Low	
<b>False negatives</b> (patients incorrectly classified as not having patologia ipertensiva)								15 (14 to 15)		
<b>True negatives</b> (patients without patologia ipertensiva)	8 studies 37971 patients	cross-sectional (cohort type accuracy study)	serious <sup>a</sup>	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	915 (886 to 936)		⊕⊕○○ Low
<b>False positives</b> (patients incorrectly classified as having patologia ipertensiva)								65 (44 to 94)		

## Spiegazioni

a. revisione sistematica di bassa qualità (non riporta una valutazione qualitativa dei singoli studi, nè i valori dei singoli studi, ma solo stime cumulative)

**Quesito generale da LG (D3aCap 6)** Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** ASA 150 mg/die somministrato nelle pazienti con test multiparametrico per la predizione della preeclampsia eseguito nel I trimestre e con esito patologico rispetto a non ASA 150 mg/die nelle pazienti con test multiparametrico per la predizione della preeclampsia eseguito nel I trimestre e con esito patologico per prevenzione della preeclampsia

**Setting:** Gravidanze con test multiparametrico per la predizione della preeclampsia nel I trimestre patologico

**Bibliografia:** Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ASA 150 mg/die somministrato nelle pazienti con test multiparametrico per la predizione della preeclampsia eseguito nel I trimestre e con esito patologico	non ASA 150 mg/die nelle pazienti con test multiparametrico per la predizione della preeclampsia eseguito nel I trimestre e con esito patologico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Nuovo esito (valutato con: dati clinici)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	66/798 (8.3%)	94/822 (11.4%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	----------------	---------------	--	--------------	--

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

Lo studio individua nella popolazione generale un sottogruppo con test multiparametrico di rischio ed effettua la randomizzazione su questa popolazione

## Quesito generale da LG (D3aCap 6) Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel primo trimestre puo essere utile per predire preeclampsia in popolazione generale?

**Setting:** popolazione gravide generale

**Bibliografia:** 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).

Sensibilità	0.26 (95% CI: 0.23 a 0.31)
Specificità	0.93 (95% CI: 0.90 a 0.95)

Prevalenza	3%		
------------	----	--	--

Esito	Nº degli studi (Nº di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 3%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con preeclampsia)	8 studi 37971 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	nessuno	8 (7 a 9)	⊕○○○ Molto bassa	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da preeclampsia)								22 (21 a 23)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza preeclampsia)	8 studi 37971 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	serio	serio	nessuno	906 (877 a 926)		⊕○○○ Molto bassa
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi preeclampsia)								64 (44 a 93)		

**Spiegazioni** a. I valori di sensibilità e specificità riportati dagli studi analizzati sono molto diversi. I dati sono stati estratti dalla metaanalisi di Velauthar citata da Townsend (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.) che riporta una revisione sistematica su 126 studi di predizione della preeclampsia e cita il lavoro suddetto per la parte sull'utilizzo della velocimetria delle arterie uterine

**Quesito generale da LG (D3b1 Cap 6)** Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre deve essere utilizzata per prevedere morte endouterina fetale in popolazione generale?

**Setting:** popolazione generale di gravide

**Bibliografia** Allen RE, Morlando M, Thilaganathan B, Zamora J, Khan KS, Thangaratinam S, Bhide A. Predictive accuracy of second-trimester uterine artery Doppler indices for stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jan;47(1):22-7. doi: 10.1002/uog.14914. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26031231.

Sensibilità	0.65 (95% CI: 0.38 a 0.85)
Specificità	0.82 (95% CI: 0.72 a 0.88)

Prevalenza	0.59%		
------------	-------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Manca di generalizzabilità	Manca di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0.59%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con morte endouterina fetale)	13 studi 508 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	4 (2 a 5)	⊕⊕○○ Bassa	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da morte endouterina fetale)								2 (1 a 4)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza morte endouterina fetale)	13 studi 84537 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	815 (716 a 875)		⊕⊕○○ Bassa
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi morte endouterina fetale)								179 (119 a 278)		

## Spiegazioni

a. Rischio di bias nella selezione dei pazienti e nella generalizzabilità dei risultati evidenziati anche alla valutazione qualitativa mediante QUADAS-2 utilizzata nella meta-analisi.

**Quesito generale da LG (D3b2 Cap 6)** Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre deve essere utilizzata per prevedere morte endouterina fetale in popolazione generale?

**Setting:** popolazione generale di gravide

**Bibliografia:** Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorgiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. BJOG. 2015 Jan;122(1):41-55. doi: 10.1111/1471-0528.13096. Epub 2014 Sep 19. PMID: 25236870

Sensibilità	0.40 (95% CI: 0.35 a 0.45)
Specificità	0.90 (95% CI: 0.89 a 0.91)

Prevalenza	0.46%		
------------	-------	--	--

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0.46%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con morte endouterina fetale)	1 studi 0 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	2 (2 a 2)	⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da morte endouterina fetale)								3 (3 a 3)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza morte endouterina fetale)	1 studi 65819 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	896 (886 a 906)	
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi morte endouterina fetale)								99 (89 a 109)	

**Spiegazioni.** Criticità nel blinding, negli standard di riferimento e nella completezza nei risultati riportati emerse nella meta-analisi di riferimento.

**Quesito generale da LG (D3b3 Cap 6)** Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel I trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre deve essere utilizzata per prevedere preeclampsia precoce in popolazione generale?

**Setting:** popolazione generale di gravide

**Bibliografia:** Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr, Mercer BM, Grobman WA, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Harper M, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD; The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol.* 2012 Oct;120(4):815-22. doi: 10.1097/AOG.0b013e31826af7fb. PMID: 22996099; PMCID: PMC3449210

Sensibilità	0.43 (95% CI: 0.35 a 0.51)
Specificità	0.67 (95% CI: 0.65 a 0.69)

Prevalenza	7.5%		
------------	------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 7.5%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con patologia ipertensiva della gravidanza)	1 studi 165 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	32 (26 a 38)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da patologia ipertensiva della gravidanza)								43 (37 a 49)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza patologia ipertensiva della gravidanza)	1 studi 2023 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	620 (601 a 638)		⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi patologia ipertensiva della gravidanza)								305 (287 a 324)		

**Spiegazioni.** Incidenza di preeclampsia troppo elevata per popolazione generale.

**Quesito generale da LG (D3b4Cap 6)** Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel li trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre deve esser utilizzata per prevedere morte perinatale in popolazione generale?

**Setting:** popolazione generale di gravide

**Bibliografia:** 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.

Sensibilità	0.68 (95% CI: 0.54 a 0.80)
Specificità	0.44 (95% CI: 0.42 a 0.45)

Prevalenza	1.1%		
------------	------	--	--

Esito	Nº degli studi (Nº di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancaza di generalizzabilità	Mancaza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1.1%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con [condizione di interesse])	2 studi 56 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	serio	non importante	non importante	nessuno	7 (6 a 9)	⊕⊕○○ Bassa	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da [condizione di interesse])								4 (2 a 5)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza [condizione di interesse])	2 studi 4953 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	435 (415 a 445)		⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi [condizione di interesse])								554 (544 a 574)		

**Quesito generale da LG (D3b5 Cap 6)** Nella popolazione generale la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre deve essere utilizzata per prevedere patologia ipertensiva in gravidanza

**Setting:** popolazione generale di gravide

**Bibliografia:** 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.

Sensibilità	0.61 (95% CI: 0.56 a 0.66)
Specificità	0.44 (95% CI: 0.43 a 0.46)

Prevalenza	7.1%		
------------	------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 7.1%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con patologia ipertensiva della gravidanza)	2 studi 355 pazienti	Studio caso controllo	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	43 (40 a 47)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da patologia ipertensiva della gravidanza)								28 (24 a 31)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza patologia ipertensiva della gravidanza)	2 studi 4632 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio	non importante	non importante	non importante	nessuno	409 (399 a 427)		⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi patologia ipertensiva della gravidanza)								520 (502 a 530)		

**Spiegazioni.** Entrambi gli studi analizzati sono stati considerati dalla Cochrane a rischio per mancato blinding.

**Quesito generale da LG (D4 Cap 6) 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?**

**Setting:** Gravidanze a rischio di patologia ipertensiva della gravidanza sulla base di un test multiparametrico

**Bibliografia:** Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417.

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	ASA 150 mg/die somministrato nelle pazienti con test multiparametrico per la predizione della preeclampsia eseguito nel I trimestre e con esito patologico	non ASA 150 mg/die nelle pazienti con test multiparametrico per la predizione della preeclampsia eseguito nel I trimestre e con esito patologico	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Nuovo esito (valutato con: dati clinici)

1	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	66/798 (8.3%)	94/822 (11.4%)	non stimabile		⊕⊕⊕⊕ Alta	
---	--------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	----------------	---------------	--	--------------	--

CI: Confidence interval

### Spiegazioni

Lo studio randomizza la profilassi con ASA nella popolazione ad alto rischio individuata sulla base di un test effettuato nel primo trimestre

**Quesito generale da LG (D5Cap 6)** Nella popolazione ad alto rischio la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre deve essere utilizzata per prevedere morte endouterina fetale e?

**Setting:** popolazione ad alto rischio

**Bibliografia** Allen RE, Morlando M, Thilaganathan B, Zamora J, Khan KS, Thangaratinam S, Bhide A. Predictive accuracy of second-trimester uterine artery Doppler indices for stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Jan;47(1):22-7. doi: 10.1002/uog.14914. Epub 2015 Dec 2. PMID: 26031231.

Sensibilità	0.44 (95% CI: 0.39 a 0.48)
Specificità	0.89 (95% CI: 0.88 a 0.90)

Prevalenza	0.6%		
------------	------	--	--

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0.6%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con morte endouterina fetale)	13 studi 508 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	3 (2 a 3)	⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da morte endouterina fetale)								3 (3 a 4)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza morte endouterina fetale)	13 studi 85337 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	885 (875 a 895)	
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi morte endouterina fetale)								109 (99 a 119)	

**Spiegazione** <sup>a</sup>. Rischio di bias nella selezione dei pazienti e nella generalizzabilità dei risultati evidenziati anche alla valutazione qualitativa mediante QUADAS-2 utilizzata nella meta-analisi.

**Quesito generale da LG (D5 .2 Cap 6)** Nella popolazione ad alto rischio la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre deve essere utilizzata per prevedere il ritardo di crescita intrauterino ?

**Setting:** popolazione ad alto rischio

**Bibliografia** Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ. 2008 Mar 11;178(6):701-11. doi: 10.1503/cmaj.070430. PMID: 18332385; PMCID: PMC2263112.

Sensibilità	0.74 (95% CI: 0.55 a 0.94)
Specificità	0.68 (95% CI: 0.65 a 0.81)

Prevalenza	15%		
------------	-----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 15%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con ritardo di crescita intrauterino)	6 studi 885 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	111 (83 a 141)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da ritardo di crescita intrauterino)								39 (9 a 67)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza ritardo di crescita intrauterino)	6 studi 885 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	578 (553 a 689)		⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi ritardo di crescita intrauterino)								272 (161 a 297)		

**Spiegazioni.** Ampio range di valori di sensibilità e specificità tra gli studi analizzati.

**Quesito generale da LG (D5 .2 Cap 6)** Nella popolazione ad alto rischio la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel secondo trimestre deve essere utilizzata per prevedere preeclampsia nella popolazione ad alto rischio?

**Setting:** popolazione ad alto rischio

**Bibliografia** Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. CMAJ. 2008 Mar 11;178(6):701-11. doi: 10.1503/cmaj.070430. PMID: 18332385; PMCID: PMC2263112.

Sensibilità	0.83 (95% CI: 0.68 a 0.98)		Prevalenza		5%				
Specificità	0.72 (95% CI: 0.61 a 0.83)								
Esito	No degli studi (No di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 5%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con patologia ipertensiva-preeclampsia)	15 studi 2137 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	42 (34 a 49)	⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da patologia ipertensiva-preeclampsia)								8 (1 a 16)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza patologia ipertensiva-preeclampsia)	15 studi 2137 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	684 (580 a 789)	
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi patologia ipertensiva-preeclampsia)								266 (161 a 370)	

**Spiegazioni.** Ampio range di valori di sensibilità e specificità tra gli studi analizzati.

**Quesito generale da LG (D6.1Cap 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

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel terzo trimestre deve essere utilizzata per prevedere morbidità postparto?

**Setting:** gravidanze complicate da preeclampsia severa

**Bibliografia** Maged AM, ElNassery N, Fouad M, Abdelhafiz A, Al Mostafa W. Third-trimester uterine artery Doppler measurement and maternal postpartum outcome among patients with severe pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet. 2015 Oct;131(1):49-53. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.03.045. Epub 2015 Jun 18. PMID: 26117553

Sensibilità	-- (95% CI: -- a --)								Prevalenza	76%		
Specificità	-- (95% CI: -- a --)											
Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE			
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 76%				
<b>Veri positivi</b> (pazienti con morbidità materna postpartum)	1 studi 76 pazienti	Studio caso controllo	molto serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa			
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da morbidità materna postpartum)								760 (760 a 760)				
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza morbidità materna postpartum)	1 studi 24 pazienti	Studio caso controllo	molto serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa			
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi morbidità materna postpartum)								240 (240 a 240)				

**Spiegazioni.** Non è possibile estrapolare il valore di sensibilità e specificità in quanto dato non riportato nello studio primario.

**Quesito generale da LG (D6.2 Cap 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

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel terzo trimestre in gravide con ritardo di crescita deve esser utilizzata per prevedere mortalità e morbilità perinatale in gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino?

**Setting:** gravidanze complicate da ritardo di crescita

**Bibliografia** Martinez-Portilla RJ, Caradeux J, Meler E, Lip-Sosa DL, Sotiriadis A, Figueras F. 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.* 2020 May;55(5):575-585. doi: 10.1002/uog.21940. PMID: 31785172

Sensibilità	0.46 (95% CI: 0.37 a 0.55)
Specificità	0.84 (95% CI: 0.75 a 0.89)

Prevalenza	42.8%		
------------	-------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 42.8%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con mortalità e morbilità perinatale)	8 studi 701 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	197 (160 a 235)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da mortalità e morbilità perinatale)								231 (193 a 268)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza mortalità e morbilità perinatale)	8 studi 940 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	482 (429 a 509)		⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi mortalità e morbilità perinatale)								90 (63 a 143)		

## Spiegazioni

a. Ampio range di valori di sensibilità e specificità tra gli studi analizzati.

**Quesito generale da LG (D6.3 Cap 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

**Domanda GRADE:** Velocimetria Doppler delle arterie uterine nel terzo trimestre in gravide con patologia ipertensiva deve esser utilizzata per identificare le pazienti con ipertensione indotta dalla gravidanza ad insorgenza <37 settimane

**Setting:** gravidanze complicate da ipertensione

**Bibliografia** Perry H, Lehmann H, Mantovani E, Thilaganathan B, Khalil A. Correlation between central and uterine hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Jul;54(1):58-63. doi: 10.1002/uog.19197. PMID: 30084237

Sensibilità	-- (95% CI: -- a --)
Specificità	-- (95% CI: -- a --)

Prevalenza	65%		
------------	-----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 65%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con patologia ipertensiva della gravidanza ad insorgenza <37 settimane)	1 studi 152 pazienti	Studio caso controllo	serio	non importante	serio	non importante	nessuno	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da patologia ipertensiva della gravidanza ad insorgenza <37 settimane)								650 (650 a 650)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza patologia ipertensiva della gravidanza ad insorgenza <37 settimane)	1 studi 79 pazienti	Studio caso controllo	serio	non importante	serio	non importante	nessuno	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ Bassa

**Spiegazioni.** Non è possibile estrapolare il valore di sensibilità e specificità in quanto dato non riportato nello studio primario.

**Quesito generale da LG (D7.1 Cap 6)** Nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** la V elocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media deve essere usata per predire mortalità perinatale in gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino?

**Setting:** gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino

**Bibliografia** Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorgiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018 Oct;52(4):430-441. doi: 10.1002/uog.19117. Epub 2018 Sep 5. PMID: 29920817

Sensibilità	0.93 (95% CI: 0.78 a 0.98)
Specificità	0.76 (95% CI: 0.74 a 0.78)

Prevalenza	2%	7%	
------------	----	----	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested		Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 2%	probabilità pre-test di 7%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con mortalità perinatale)	6 studi 1495 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	19 (16 a 20)	65 (55 a 69)	⊕⊕⊕○ Moderata	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da mortalità perinatale)								1 (0 a 4)	5 (1 a 15)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza mortalità perinatale)	6 studi 1495 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	745 (725 a 764)	707 (688 a 725)		⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi mortalità perinatale)								235 (216 a 255)	223 (205 a 242)		

**Spiegazioni.** Descrizione del test e del cut-off utilizzato non specificata in tutti gli studi.

**Quesito generale da LG (D7.2 Cap 6)** Nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** la velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media deve essere usata per predire i esiti neurologici in feti nati a termine in gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino? **Setting:** gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino a termine

**Bibliografia** Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Oct;46(4):398-404. doi: 10.1002/uog.14818. PMID: 25683973

Sensibilità	0.42 (95% CI: 0.22 a 0.63)
Specificità	0.76 (95% CI: 0.64 a 0.85)

Prevalenza	24.4%		
------------	-------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Manca di generalizzabilità	Manca di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 24.4%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con esiti neurologici in feti nati a termine)	1 studi 24 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	102 (54 a 154)	⊕○○○ Molto bassa	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da esiti neurologici in feti nati a termine)								142 (90 a 190)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza esiti neurologici in feti nati a termine)	1 studi 98 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	575 (484 a 643)		⊕○○○ Molto bassa
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi esiti neurologici in feti nati a termine)								181 (113 a 272)		

**Spiegazioni** dei 9 studi citati da Meher solo 2 fanno riferimento agli esiti neurologici, i dati riportati in tabella si riferiscono solo ad uno dei due studi in quanto l'altro non riporta numeri ma solo OR, inoltre provenendo dallo stesso gruppo ed essendo dati pubblicati a poca distanza di tempo sembra possibile che vi sia una sovrapposizione di pazienti Cruz-Martinez R, Figueras F, Oros D, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Nov;201(5):474.. 2Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Apr;35(4):456-

**Quesito generale da LG (D7.3 Cap 6)** Nelle gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino la valutazione della velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** la velocimetria Doppler dell'arteria cerebrale media deve essere usata per predire esiti perinatali avversi in gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino?

**Setting:** gravidanze complicate da ritardo di crescita intrauterino

**Bibliografia** Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, De Groot CJM, Bax CJ. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Mar;51(3):313-322.

Sensibilità	0.59 (95% CI: 0.44 a 0.73)
Specificità	0.91 (95% CI: 0.82 a 0.96)

Prevalenza	10%		
------------	-----	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Manca di generalizzabilità	Manca di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 10%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con outcome perinatale avverso)	13 studi 2591 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno	59 (44 a 73)	⊕⊕○○ Bassa	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da outcome perinatale avverso)								41 (27 a 56)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza outcome perinatale avverso)	13 studi 2591 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno	819 (738 a 864)		⊕⊕○○ Bassa
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi outcome perinatale avverso)								81 (36 a 162)		

## Spiegazioni

a. Variazione nei cut-off utilizzati di velocimetria Doppler cerebrale. b. Ampio range di valori di sensibilità e specificità tra gli studi analizzati.

**Quesito generale da LG (D9 Cap 6)** Nella popolazione ad alto rischio la valutazione della velocimetria Doppler delle arterie uterine nel II trimestre migliora gli esiti?

**Domanda GRADE:** la popolazione di gravide con feti sottoposti a Velocimetria Doppler del dotto venoso rispetto alla popolazione generale aumenta la incidenza di tagli cesarei

**Setting:** popolazione di gravide con feti IUGR <32 settimane

**Bibliografia** Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H, Group T. -- 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* 2013; 42: 400–408.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Velocimetria Doppler del dotto venoso	popolazione generale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Incidenza di tagli cesarei												
1	studi osservazionali	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	486/503 (96.6%)	35/100 (35.0%)	non stimabile		⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

a. Mancanza di studi relativi a modalità di parto in gruppo con dotto venoso normale che rende lo studio non valutabile.

## Ecografia in sala parto

---

**Quesito generale da LG (D3 cap.7):** Nella donna con prolungamento/arresto del II stadio del travaglio è utile eseguire l'ecografia per migliorare l'esito del parto?

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia rispetto a nessuna indagine essere utilizzata per migliorare l'esito del parto in donne con prolungamento o arresto nel II stadio del travaglio? <sup>123</sup> [

**Setting:** donna con prolungamento/arresto del II stadio del travaglio

Valutazione della qualità delle prove							Ne di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'ecografia	nessuna indagine	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Parto vaginale spontaneo [Gilboa et al 2013] (follow up: 1 giorni; valutato con: % parti vaginali spontanei)

1	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante	nessuno	17/65 (26.2%)		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	
---	----------------------	-----------------------------	----------------	-----------------------------	----------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------	--

parto vaginale spontaneo [Dall'Asta et al 2019] (follow up: 1 giorni; valutato con: % parti vaginali spontanei)

1	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>c,d</sup>	non importante	nessuno	40/109 (36.7%)	---	non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	
---	----------------------	-----------------------------	----------------	-------------------------------	----------------	---------	----------------	-----	---------------	--	---------------	--

parto vaginale spontaneo [Chan et al 2018] (follow up: 1 giorni; valutato con: % parti vaginali spontanei)

1	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>e</sup>	non importante	nessuno	41/187 (21.9%)		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	
---	----------------------	-----------------------------	----------------	-----------------------------	----------------	---------	----------------	--	---------------	--	---------------	--

taglio cesareo [gilboa et al 2013] (follow up: 1 giorni; valutato con: % nati con taglio cesareo)

1	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante	nessuno	11/65 (16.9%)		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	
---	----------------------	-----------------------------	----------------	-----------------------------	----------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------	--

taglio cesareo [Dall'Asta et al. 2019] (follow up: 1 giorni; valutato con: % parti con taglio cesareo)

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Ecografia	nessuna indagine	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>c,d</sup>	non importante	nessuno	69/109 (63.3%) <sup>f</sup>		non stimabile		⊕⊕○○ BASSA	

taglio cesareo [Chan et al. 2018] (follow up: 1 giorno; valutato con: % parti cesarei)

1	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>e</sup>	non importante	nessuno	27/187 (14.4%)		non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	
---	----------------------	-----------------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	--	---------------	--	---------------------	--

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

- la definizione di travaglio prolungato presenta differenze tra gli studi considerati ed influisce sulla precocità di arruolamento delle pazienti
- studio osservazionale di piccole dimensioni, condotto in pazienti di età media 28 aa, in generale primipare, in lieve sovrappeso
- studio osservazionale di piccole dimensioni, condotto in pazienti over 30, perlopiù bianche
- sbilanciamento nelle caratteristiche delle pazienti che partoriscono spontaneamente vs quelle che necessitano di intervento ostetrico per quanto riguarda il BMI ed il ricorso all'induzione. Tali fattori potrebbero aver influito sul diverso esito del parto
- studio di piccole dimensioni in cui sono selezionate pazienti con travaglio di durata > 1ora, un tempo breve rispetto a quello utilizzato negli studi condotti in EU e USA che può riflettere una diversa modalità di gestione dei parti con travaglio prolungato rispetto ai Paesi occidentali
- il dato include sia le pazienti che hanno richiesto cesareo che quelle che hanno richiesto altro tipo di intervento in supporto del parto da parte dell'ostetrica

## References

- al., Chan,VYT,et. Measuring angle of progression by transperineal ultrasonography to predict successful instrumental and cesarean deliveries during prolonged second stage of labor. Int J Gynecol Obstet; 2019.
- al., Dall'Asta,A,et. Prediction of spontaneous vaginal delivery in nulliparous women with a prolonged second stage of labor: the value of intrapartum ultrasound.. Am J Obstet. Gynecol; 2019.
- al., Gilboa,Y,et. Head progression distance in prolonged second stage of labor: Relationship with mode of delivery and fetal head station. Ultrasound Obstet Gynecol; 2013.

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia essere utilizzata per diagnosticare i bambini che al parto si presentano in posizione OP persistente in donne con parto a termine?

**Paziente o popolazione :** donne con parto a termine

**Setting :** donne con parto a termine

**New test :** [test di confronto] | **Cut-off value :**

**Test di riferimento :** ecografia | **Threshold :**

**Sensibilità aggregata :** 0.85 (95% CI: 0.67 a 0.94) | **Specificità aggregata :** 0.83 (95% CI: 0.77 a 0.87)

**Bibliografia:** Tao, H et al. The value of intrapartum ultrasound in the prediction of persistent occiput posterior position: Systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2019; 238: 25–32.

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 20%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con i bambini che al parto si presentano in posizione OP persistente)	21 studi 5648 pazienti	studio trasversale (studio di coorte) <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno <sup>a</sup>	17 (13 a 19)	⊕⊕○○ BASSA	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da i bambini che al parto si presentano in posizione OP persistente)								3 (1 a 7)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza i bambini che al parto si presentano in posizione OP persistente)	21 studi 5648 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>b</sup>	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	nessuno	66 (62 a 70)		⊕⊕○○ BASSA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi i bambini che al parto si presentano in posizione OP persistente)								14 (10 a 18)		

## Spiegazioni

a. la RS di Tao ha incluso 21 studi, di cui solo 3 condotti in pz con prolungamento del travaglio/travaglio interrotto, ciò limita la trasferibilità dei risultati alla popolazione target

b. nella RS il rischio di publication bias degli studi inclusi è stato giudicato rilevante

## Domanda GRADE: Dovrebbe l'ecografia rispetto a nessuna indagine essere utilizzata per aumentare l'empowerment della partoriente? <sup>1,2</sup>

Setting: partorienti nel II stadio del parto

Valutazione della qualità delle prove							Ne di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'ecografia	nessuna indagine	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Empowerment della partoriente [Bellussi et al. 2018] (valutato con: durata della fase attiva nella II fase del travaglio)

1	studi randomizzati	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno	30	45	-	MD 6 minuti inferiore (n.d.) <sup>c</sup>	⊕⊕○○ BASSA	
---	--------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----	----	---	---	---------------	--

Empowerment della partoriente [Gilboa et al. 2018] (valutato con: durata della fase II del travaglio)

1	studi osservazionali	serio <sup>d</sup>	non importante	serio <sup>e</sup>	non importante	nessuno	155.4	135.2	-	MD 20 minuti maggiore (n.d.) <sup>f,g</sup>	⊕○○○ MOLTO BASSA	
---	----------------------	--------------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-------	-------	---	---	---------------------	--

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

### Spiegazioni

- a. si tratta di uno studio in cui gli sperimentatori erano a conoscenza dell'assegnazione delle pazienti al braccio con supporto ecografico piuttosto che al braccio con supporto esclusivamente ostetrico; ciò può aver influenzato la valutazione dell'outcome primario dello studio (durata della fase attiva del travaglio)
- b. si tratta di uno studio condotto su un piccolo numero di pazienti (40 in tutto) in una condizione in cui era possibile il monitoraggio ecografico da parte del ginecologo della fase attiva del travaglio, monitoraggio avvenuto per 20 minuti. Ciò potrebbe non essere praticabile in modo diffuso nelle diverse realtà ospedaliere ad es. per ragioni organizzative
- c. nel report dello studio è indicato solo il valore di p pari a 0,01 ; d. non definito un tempo preciso per insegnare alle pazienti il biofeedback con supporto ecografico. Di conseguenza questo è avvenuto in tempi diversi del travaglio; e. studio di piccole dimensioni
- f. la differenza nel gruppo trattato rispetto al controllo non è significativa; p = 0.20
- g. viene misurata la durata complessiva del travaglio e non solo quella della fase attiva

### References

1. Bellussi, F. et al. Traditionally vs sonographically coached pushing in second stage of labor: a pilot randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol; 2018.
2. Gilboa Y et al. Visual biofeedback using transperineal ultrasound in second stage of labor. Ultrasound Obstet. Gynecol 2018

## Domanda GRADE: Dovrebbe l'ecografia essere utilizzata per migliorare l'esito materno e perinatale? <sup>1</sup>

**Setting:** donne nel II stadio del travaglio in cui viene posta indicazione ad un parto operativo urgente

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'ecografia	nessuna indagine	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Probabilità di successo del parto operativo vaginale (follow up: 1 parto; valutato con: % pz in cui il parto operativo per via vaginale è eseguito con successo)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	150/196 (76.5%) <sup>b</sup>	---	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	------------------------------	-----	---------------	--	---------------------	--

CI: Confidence interval

### Spiegazioni

a. lo studio ha considerato 196 pazienti arruolate in un centro in cui l'ecografia trans-perineale veniva eseguita di routine da personale formato; tale pratica può non riflettere la pratica clinica corrente per quanto riguarda altri centri

b. tutte le pazienti con feti che presentavano all'ecografia occiput sign o forehead sign hanno partorito con successo mediante procedura con ventosa; nelle rimanenti 46 si è reso necessario il cesareo in 5 casi (10,8%)

### References

1. Bellussi,F,et. al. A simple sonographic finding is associated with a successful vacuum application: the fetal occiput or forehead sign.. Am. J. Obstet. Gynecol. MFM; 2019.

Ecografia office

---

**Quesito generale da LG (D1 cap. 8): L'ecografia office nei casi di emergenze/urgenze ginecologiche può migliorare gli outcome importanti per la donna?**

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l' ecografia point of care ginecologica rispetto all' ecografia generale essere utilizzata per migliorare gli **outcome importanti per la donna?** <sup>1</sup>

**Setting:** donne che accedono al PS per emergenze/urgenze ginecologiche

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la point of care ecografia ginecologica	ecografia generale	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>permanenza in PS (valutato con: durata della permanenza in PS)</b>												
8 <sup>a</sup>	studi osservazionali <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	non importante	serio <sup>d</sup>	non importante	nessuno	836	1514	-	MD 73.8 minuti inferiore (49.1 maggiore a 98.6 maggiore)	⊕○○○ MOLTO BASSA	

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

## Spiegazioni

a. la metanalisi è stata condotta su 6 studi

b. la RS ha incluso 4 retrospective reviews, 2 studi osservazionali prospettici e 2 RCT.

c. nella RS il risk of bias degli studi inclusi è stato valutato con il ROBINS-I tool (il ROB 2.0 tool per gli RCT inclusi). Per 4/8 studi è stato considerato serio, per uno moderato, per uno probabilmente basso e per i 2 RCT inclusi è stato considerato un possibile bias derivante dalla modalità di randomizzazione

d. la trasferibilità è legata alla disponibilità nel setting assistenziale a cui pe pz si rivolgono della strumentazione e personale in grado di garantire la PPOCUS

## References

1. Beals, T, et. Al. Point of care ultrasound is associated with decreased ED length of stay for symptomatic early pregnancy.. American Journal of Emergency Medicine; 2019.

**Domanda da LG (D1 cap.8):** L'ecografia office nei casi di emergenze/urgenze ginecologiche può migliorare gli outcome importanti per la donna?

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia point of care essere utilizzata per diagnosticare una gravidanza ectopica in donne a rischio per gravidanza ectopica? [

**Paziente o popolazione :** donne a rischio per gravidanza ectopica

**Setting :** donne a rischio per gravidanza ectopica che giungono all'osservazione in PS

**New test :** [test di confronto] | **Cut-off value :**

**Test di riferimento :** ecografia | **Threshold :** **Sensibilità aggregata :** 0.99 (95% CI: 0.97 a 1.00) | **Specificità aggregata :** -- (95% CI: -- a --)

**Bibliografia:** Stein,JC,et. Emergency Physician Ultrasonography for Evaluating Patients at Risk for Ectopic Pregnancy: A Meta-Analysis.. Ann Emerg Med; 2010.

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0.25%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con gravidanza ectopica)	10 studi 2057 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno	2 (2 a 3)	⊕⊕○○ BASSA <sup>1</sup>	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da gravidanza ectopica)								1 (-1 a 1)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza gravidanza ectopica)	10 studi 2057 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>a</sup>	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno	0 (0 a 0)		-
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi gravidanza ectopica)								998 (998 a 998)		

**Spiegazioni**

a. la ricerca bibliografica si è limitata agli studi indicizzati che hanno valutato l'uso dell'ecografia allo scopo di diagnosticare le gravidanze ectopiche nel setting del PS; sono stati inclusi studi di disegno diverso

b. inclusi studi di piccole dimensioni in cui la valutazione ecografica ha riguardato esclusivamente il setting del PS

**Quesito generale da LG (D2 cap.8): 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?

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia complementare rispetto alla sola visita clinica essere utilizzata per determinare un miglioramento degli outcome importanti per la donna quando la visita clinica da sola non viene considerata soddisfacente? <sup>1</sup>

**Setting:** pazienti ambulatoriali con segni/sintomi ginecologici

Valutazione della qualità delle prove							N° di ginecologi		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Che si basano sull'ecografia eseguita nel loro ambulatorio	Che richiedono una ecografia di II livello	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

ricorso alla ecografia complementare di II livello [Van der Wal 2013] (valutato con: % clinici che richiedono una ecografia addizionale di II livello a complemento di quella eseguita nel proprio ambulatorio)

1	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	59% (dismenorrea) 91% (sanguinamento nella fase precoce della gravidanza) 54% per l'episodio di sanguinamento post-menopausa)	41% (dismenorrea) 9% (sanguinamento nella fase precoce della gravidanza) 46% per l'episodio di sanguinamento post-menopausa)	non stimabile		⊕○○○ MOLTO BASSA	
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	---	--	---------------	--	---------------------	--

CI: Confidence interval

### Spiegazioni

a. lo studio ha previsto l'invio di un questionario strutturato per posta a ginecologi privati australiani, il cui indirizzo è stato reperito dalla banca dati centrale. Ci potrebbe essere pertanto un problema di selezione dei clinici, di adeguata informazione rispetto a quanto loro richiesto ed infine di rappresentatività

b. coinvolti ginecologi privati australiani, dei quali solo il 55% ha risposto all'intervista; di questi il 93.8% eseguono l'ecografia nel proprio ambulatorio

c. i risultati ottenuti hanno riguardato 3 scenari a bassa criticità due dei quali in donne intorno a 30 anni, di cui una all'inizio della gravidanza ed 1 una donna in post-menopausa

### References

1. Van,Der,Wal,S,et.Al. Is bedside ultrasound now a routine part of specialist obstetrics and gynaecology outpatient consultation?. AJUM; 2013.

**Quesito generale da LG (D3 cap.8):** La valutazione ecografica della falda massima nella gravidanza post-termine, migliora l'outcome perinatale?

**Domanda GRADE:** dovrebbe l'ecografia essere utilizzata per valutare la falda massima nella gravidanza post-termine? <sup>1</sup>

Setting: donne con gravidanza post-termine

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Con oligoidramnios	Senza oligoidramnios	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
<b>ritardo di crescita endouterina [Rossi et al. 2013] (valutato con: % nati SGA (small for gestational age))</b>												
2	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>b,c</sup>	nessuno	57/547 (10.4%) <sup>d</sup>	166/2914 (5.7%) <sup>e</sup>	<b>OR 1.40</b> (0.38 a 5.22)	<b>2 più per 100</b> (da 3 meno a 18 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>acidosi neonatale [Rossi et al. 2013] (valutato con: % nati con pH &lt;7 all'arteria ombelicale)</b>												
2	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>b</sup>	non importante	nessuno	11/547 (2.0%) <sup>d</sup>	24/2914 (0.8%) <sup>e</sup>	<b>OR 0.84</b> (0.38 a 1.86)	<b>0 meno per 100</b> (da 1 meno a 1 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
<b>ricoveri in terapia intensiva neonatale [Rossi et al 2013] (valutato con: % neonati ricoverati in NICU)</b>												
3	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	non importante <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	nessuno	18/316 (5.7%) <sup>d</sup>	27/428 (6.3%) <sup>e</sup>	<b>OR 1.33</b> (0.50 a 3.56)	<b>2 più per 100</b> (da 3 meno a 13 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

**Spiegazioni**

- a. non esplicitata la tipologia di studi che gli autori hanno inteso di includere nella RS; non chiaro il disegno degli studi inclusi. E' noto solo che si tratta di studi di piccole dimensioni reperiti mediante ricerca per parole chiave
- b. incluse sia gravidanze a termine che post-termine in quanto gli studi inclusi avevano arruolato donne con gravidanze tra la 37° e la 42° settimana gestazionale
- c. ampio intervallo di confidenza intorno alla stima puntuale; elevata eterogeneità tra gli studi considerati
- d. pazienti che all'ecografia hanno evidenziato oligoidramnios
- e. pazienti senza oligoidramnios all'ecografia di controllo

**References**

1. Rossi Ca, Prefumo F. Perinatal outcomes of isolated oligohydramnios at term and post-term pregnancy: a systematic review of literature with meta-analysis.. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology; 2013.

**Quesito generale da LG (D4 cap.8):** 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?

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia in associazione alla valutazione ostetrica rispetto alla sola valutazione ostetrica essere utilizzata per il miglioramento degli outcome di gravidanza? <sup>1</sup> [

**Setting:** donne nel III trimestre di gravidanza

Valutazione della qualità delle prove							No di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'ecografia in associazione alla valutazione ostetrica	sola valutazione ostetrica	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

numero di donne che si sottopongono a rivolgimento per manovre esterne [Wastlund et al. 2019] (valutato con: % pz che si sottopongono a rivolgimento per feto in posizione podalica)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	non importante	nessuno	96/179 (53.6%) <sup>b</sup>	79/179 (44.1%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ MODERATA	
---	----------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------------------	----------------	---------------	--	------------------	--

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

a. lo studio è condotto in un centro UK, dove l'accesso all'ecografia alla 36<sup>°</sup> settimana non è universale; inoltre le pazienti arruolate, secondo i criteri di eleggibilità dello studio erano nullipare

b. corrisponde ad 1 gravida con diagnosi di posizione podalica del feto non precedentemente sospettata ogni 40 donne sottoposte a screening ecografico (95% Credibility Interval [CrI]: 33 to 49)

## References

1. Wastlund,D,et al. Screening for breech presentation using universal late-pregnancy ultrasonography: A prospective cohort study and cost effectiveness analysis.. PLOS Medicine; 2019.

## Ecografia di riferimento ed ecocardiografia fetale

---

**Quesito generale da LG (D1 cap. 9):** 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; Iposviluppo fetale precoce

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la diagnosi prenatale rispetto alla diagnosi postnatale essere utilizzata per ridurre il rischio di morte perinatale da compromissione cardiovascolare?

**Setting:** analisi su tutti i pazienti, tutti i livelli di rischio e tutti i livelli di cura

**Bibliografia:** Holland BJ et al., 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* 2015; 45: 631–8

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la diagnosi prenatale	diagnosi postnatale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

mortalità peri-chirurgica

8 1,2,3,4,5,6,7,8	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	2/269 (0.7%)	31/1047 (3.0%)	<b>OR 0.36</b> (0.12 a 1.12)	<b>19 meno per 1.000</b> (da 26 meno a 3 più)	⊕⊕○○ BASSA	
-------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	----------------	---------------------------------	--	---------------	--

mortalità perinatale

8 1,2,3,4,5,6,7,8	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	30/297 (10.1%)	60/1076 (5.6%)	<b>OR 1.90</b> (1.20 a 3.01)	<b>45 più per 1.000</b> (da 10 più a 95 più)	⊕⊕○○ BASSA	
-------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	---------------	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

## References

1. Raboisson MJ et al., Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on obstetric and early postnatal management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 142: 18–22
2. Swanson TM et al., Truncus arteriosus: diagnostic accuracy, outcomes, and impact of prenatal diagnosis. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 256–261
3. Tzifa A et al., Prenatal diagnosis of pulmonary atresia: impact on clinical presentation and early outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F199–F203
4. Franklin O et al., Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; 87: 67–69
5. Bonnet D et al., Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99: 916–918
6. Kipps AK et al., Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol* 2011; 108: 421–427
7. Eapen RS et al., Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatal* 1998; 15: 237–242
8. Kumar RK et al., Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only prenatally. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1649–1653

**Quesito generale da LG (D1 cap. 9):** 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; Iposviluppo fetale precoce

**Domanda GRADE:** Dovrebbe il picco sistolico dell'arteria cerebrale media (MCA PSV) essere utilizzato per diagnosticare l'anemia fetale in pazienti gravide a rischio\* di malformazione fetale

**Setting:** anemia fetale moderata-severa (senza riferimento alle precedenti trasfusioni intrauterine) dovuta a qualsiasi causa

**Bibliografia:** Martinez-Portilla RJ et al., 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 2019; 54: 722-31

Sensibilità	0.79 (95% CI: 0.70 a 0.86)
Specificità	0.73 (95% CI: 0.62 a 0.82)

Prevalenza	29%		
------------	-----	--	--

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 100 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 29%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con l'anemia fetale moderata-severa)	12 studi 696 pazienti <sup>a</sup>	studio trasversale (studio di coorte) <sup>b</sup>	serio 1,2,3,4,5,6,7,8,c	non importante	non importante	serio <sup>9,10,d</sup>	nessuno	23 (0 a 0)	⊕⊕○○ BASSA
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da l'anemia fetale moderata-severa)								6 (29 a 29)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza l'anemia fetale moderata-severa)	12 studi 696 pazienti <sup>a</sup>	studio trasversale (studio di coorte) <sup>b</sup>	serio 1,2,3,4,5,6,7,8,c	non importante	non importante	serio 1,2,3,4,5,6,9,10,d	nessuno	52 (0 a 0)	⊕⊕○○ BASSA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi l'anemia fetale moderata-severa)								19 (71 a 71)	

## Spiegazioni

### Spiegazioni

- a. 12 studi includevano 952 valutazioni di MCA PSV tra 696 feti ad alto rischio di anemia fetale di questi feti il 38% presentava un'anemia di grado moderato-severo e il 45% di grado severo
- b. n=11 studi di coorte prospettici o retrospettivi; n=1 studio cross-sectional [Yalinkaya A et al., Intrauterine blood transfusion in immune hydrops fetalis, corrects middle cerebral artery Doppler velocimetry very quickly. *Bosn J Basic Med Sci* 2012; 12: 37–40]
- c. E' stato segnalato un alto rischio di bias per patient selection nei seguenti studi: [Chauvet 2011, El-Shourbagy 2012, Kumar 2017, Yalinkaya 2011] mentre è stato segnalato un rischio non chiaro in due studi [Hermann 2014; Rahimi-Sharbat 2012]. Uno studio [Lopez 2010] presentava un rischio non chiaro di Index test. In due studi [Chauvet 2011, El-Shourbagy 2012] è stato segnalato un rischio non chiaro di Reference standard. Per quanto riguarda il rischio di bias per Flow and Timing esso era di grado alto nello studio di Lopez 2010 mentre era di tipo non chiaro in quattro studi [Chauvet 2011, Kumar 2017, Maisonneuve 2017, Slaghekke 2015]
- d. Si segnala che in otto studi su un totale di 12 era incluso un piccolo campione di pazienti [Lopez 2010 n=33; Cabral 2010 n=37; Chauvet 2011 n=8; El-Shourbagy 2012 n=30; Rahimi-Sharbat 2012 n=27; Hermann 2014 n=27; Kumar 2017 n=40; Yalinkaya n=6]

## References

1. Chauvet A et al., Ultrasound diagnosis, management and prognosis in a consecutive series of 27 cases of fetal hydrops following maternal parvovirus B19 infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; 30: 41–7
2. El-Shourbagy S et al., Prediction of fetal anemia by middle cerebral artery Doppler. *Middle East Fertility Society* 2012; 17: 275–82
3. Yalinkaya A et al., Intrauterine blood transfusion in immune hydrops fetalis, corrects middle cerebral artery Doppler velocimetry very quickly. *Bosn J Basic Med Sci* 2012; 12: 37–40
4. Hermann M et al, Cerebral Doppler velocimetry to predict fetal anemia after more than three intravenous fetal exchange transfusions. *Transfusion* 2014; 54: 2968–73
5. Rahimi-Sharbat F et al., Prediction of fetal anemia by different thresholds of MCA-PSV and Delta-OD in first and second intrauterine transfusions. *Arch Iran Med* 2012; 15: 162–5.
6. Kumar M et al., Middle cerebral artery Doppler reference centile charts for the prediction of fetal anemia in a population from India. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 139: 307–11
7. Maisonneuve E et al., . Accuracy of Middle Cerebral Artery Doppler Assessment between 34 and 37 Weeks in Fetuses with Red Cell Alloimmunization. *Fetal Diagn Ther* 2017; 42: 225–31
8. Slaghekke F et al., Middle cerebral artery peak systolic velocity to predict fetal hemoglobin levels in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 432–6
9. Cabral AC et al., Combined use of the cardiofemoral index and middle cerebral artery Doppler velocimetry for the prediction of fetal anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 111: 205–8.
10. Lopez CN et al., Papel de la medicion de la velocidad ´ sistolica m ´ axima en arteria cerebral media en la isonmunizaci ´ on rhesus. ´ *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75: 179–84

**Domanda GRADE:** Quale è il rischio di malformazioni congenite associate alle gravidanze multiple ottenute mediante fecondazione in vitro (IVF) o iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI) rispetto alle gravidanze multiple spontanee?

**Setting:** donne con gravidanza multipla

**Bibliografia:** Zheng,Z,et. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies. Reproductive Biomedicine Online; 2018.

Valutazione della qualità delle prove							№ di gravidanze multiple		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Da IVF/ICSI	spontanee	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

percentuale di nati con labio/palatoschisi [Zheng et al. 2018] (valutato con: % nati con malformazioni testa/collo)

7	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	25/13340 (0.2%)	54/25683 (0.2%)	RR 0.91 (0.54 a 1.52)	0 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	--------------------------	---	---------------	--

percentuale di nati con malformazioni del sistema respiratorio [Zheng et al. 2018] (valutato con: % nati con malformazioni del sistema respiratorio)

7	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	45/17886 (0.3%)	122/52887 (0.2%)	RR 1.09 (0.77 a 1.53)	0 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	-----------------	------------------	--------------------------	---	---------------	--

percentuale nati con malformazioni del testa/collo (orecchio, naso, faccia, collo) [Zheng et al. 2018] (valutato con: %nati con malformazioni del testa/collo)

8	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	126/24841 (0.5%)	275/59905 (0.5%)	RR 0.98 (0.79 a 1.22)	0 meno per 1.000 (da 1 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	
---	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	---	---------------	--

percentuale di nati con difetti congeniti del sistema urogenitale [Zheng et al. 2018] (valutato con: % nati con malformazioni del sistema urogenitale)

14	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	393/28281 (1.4%)	936/70345 (1.3%)	RR 1.18 (1.03 a 1.36)	2 più per 1.000 (da 0 meno a 5 più)	⊕⊕○○ BASSA	
----	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	--	---------------	--

percentuale nati con malformazioni dell'apparato muscoloscheletrico [Zheng et al. 2018] (valutato con: nati con malformazioni dell'apparato muscoloscheletrico)

Valutazione della qualità delle prove							N° di gravidanze multiple		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Da IVF/ICSI	spontanee	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
15	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	708/29605 (2.4%) <sup>d</sup>	2016/71127 (2.8%) <sup>d</sup>	RR 1.13 (0.96 a 1.34)	4 più per 1.000 (da 1 meno a 10 più)	⊕⊕○○ BASSA	

percentuale di nati con malformazioni dell'apparato digerente [Zheng et al. 2018]

11	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	166/59198 (0.3%)	485/201788 (0.2%)	RR 1.14 (0.94 a 1.39)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	
----	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	------------------	-------------------	--------------------------	---	---------------	--

percentuale di nati con malformazioni del SNC [Zheng et al. 2018] (valutato con: % nati con malformazioni del SNC)

13	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	105/61168 (0.2%)	249/70021 (0.4%)	RR 1.22 (0.96 a 1.55)	1 più per 1.000 (da 0 meno a 2 più)	⊕⊕○○ BASSA	
----	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	------------------	------------------	--------------------------	--	---------------	--

percentuale nati con alterazioni cromosomiche [Zheng et al. 2018] (valutato con: % nati con alterazioni cromosomiche)

13	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	78/52046 (0.1%)	194/190283 (0.1%)	RR 1.36 (1.04 a 1.77)	0 meno per 1.000 (da 0 meno a 1 più)	⊕⊕○○ BASSA	
----	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	-----------------	-------------------	--------------------------	---	---------------	--

percentuale di nati con malformazioni dell'apparato cardiocircolatorio [Zheng et al 2018] (valutato con: % nati con malformazioni dell'apparato cardiocircolatorio)

18	studi osservazionali	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b,c</sup>	non importante	nessuno	607/61168 (1.0%)	1495/197851 (0.8%)	RR 1.22 (1.01 a 1.47)	2 più per 1.000 (da 0 meno a 4 più)	⊕⊕○○ BASSA	
----	----------------------	--------------------	----------------	----------------------	----------------	---------	------------------	--------------------	--------------------------	--	---------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

### Spiegazione. selezionati studi che riportavano la comparsa di malformazioni nei neonati; potrebbe esserci una sovrastima o sottostima del dato

b. la RS ha considerato studi in cui è stata valutata la presenza di malformazioni in neonati da parti ottenuti mediante fecondazione assistita vs parti secondari a fecondazione spontanea. Tale popolazione è solo in parte rappresentativa di quella ad alto rischio, oggetto del quesito posto nella LG

c. non è noto se la diagnosi è avvenuta prima o dopo la nascita, né la tecnica diagnostica utilizzata (semplice valutazione clinica/indagini strumentali? Di quale tipo?)

d. i tassi di incidenza di malformazioni congenite dell'apparato muscolo-scheletrico nei due gruppi a confronto sembrano essere invertiti rispetto al dato di RR (1.13 rispetto al gruppo delle gravidanze spontanee), riportato e commentato nella RS, sebbene la misura di associazione (RR) risulti statisticamente non significativa.

**Domanda GRADE:** Dovrebbero i farmaci antiepilettici rispetto a nessun intervento essere utilizzati in paziente gravida a rischio\* di malformazioni fetali? [

**Setting:** donne epilettiche in trattamento con farmaci antiepilettici vs donne non epilettiche

**Bibliografia:** Weston J et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224

Valutazione della qualità delle prove							Ne di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i farmaci antiepilettici	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**rischio di anomalie congenite con carbamazepina**

8 <sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup>	studi osservazionali	serio <sup>a,b</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	non importante	nessuno	45/1367 (3.3%)	53/2146 (2.5%)	<b>RR 2.01</b> (1.20 a 3.36)	<b>25 più per 1.000</b> (da 5 più a 58 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
------------------------------	----------------------	----------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	---------------------	--

**rischio di anomalie congenite maggiori con gabapentina**

1 <sup>6</sup>	studi osservazionali	serio <sup>d</sup>	non importante <sup>e</sup>	non importante	non importante	nessuno	1/145 (0.7%)	5/442 (1.1%)	<b>RR 0.61</b> (0.07 a 5.18)	<b>4 meno per 1.000</b> (da 11 meno a 47 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
----------------	----------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	--	---------------------	--

**rischio di anomalie congenite maggiori con levetiracetam**

1 <sup>6</sup>	studi osservazionali	serio <sup>d</sup>	non importante <sup>e</sup>	non importante	non importante	nessuno	11/450 (2.4%)	5/442 (1.1%)	<b>RR 2.16</b> (0.76 a 6.17)	<b>13 più per 1.000</b> (da 3 meno a 58 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
----------------	----------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	---------------	--------------	---------------------------------	---	---------------------	--

**rischio di anomalie congenite maggiori con oxacarbamazepina**

1 <sup>6</sup>	studi osservazionali	serio <sup>d</sup>	non importante <sup>e</sup>	non importante	non importante	nessuno	4/182 (2.2%)	5/442 (1.1%)	<b>RR 1.94</b> (0.53 a 7.15)	<b>11 più per 1.000</b> (da 5 meno a 70 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
----------------	----------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	--------------	--------------	---------------------------------	---	---------------------	--

**rischio di anomalie congenite maggiori con fenobarbitale**

Valutazione della qualità delle prove							Ne di pazienti		Effetto		Qualità delle prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	i farmaci antiepilettici	nessun intervento	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
5 <sup>2,4,6,7,8</sup>	studi osservazionali	serio <sup>f</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	non importante	nessuno	19/345 (5.5%)	41/1591 (2.6%)	<b>RR 2.84</b> (1.57 a 5.13)	<b>47 più per 1.000</b> (da 15 più a 106 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	

#### rischio di anomalie congenite maggiori con fenitoina

5 <sup>4,5,6,7,9</sup>	studi osservazionali	serio <sup>g</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	non importante	nessuno	20/477 (4.2%)	19/987 (1.9%)	<b>RR 2.38</b> (1.12 a 5.03)	<b>27 più per 1.000</b> (da 2 più a 78 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
------------------------	----------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	---------------	---------------	---------------------------------	--	---------------------	--

#### rischio di anomalie congenite maggiori con topiramato

1 <sup>6</sup>	studi osservazionali	serio <sup>d</sup>	non importante <sup>e</sup>	non importante	non importante	nessuno	15/359 (4.2%)	5/442 (1.1%)	<b>RR 3.69</b> (1.36 a 10.07)	<b>30 più per 1.000</b> (da 4 più a 103 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
----------------	----------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	---------------	--------------	----------------------------------	---	---------------------	--

#### rischio di anomalie congenite maggiori con valproato

7 <sup>1,2,4,5,6,7,8</sup>	studi osservazionali	serio <sup>h</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	non importante	nessuno	45/467 (9.6%)	47/1936 (2.4%)	<b>RR 5.69</b> (3.33 a 9.73)	<b>114 più per 1.000</b> (da 57 più a 212 più)	⊕○○○ MOLTO BASSA	
----------------------------	----------------------	--------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	---------------	----------------	---------------------------------	---	---------------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

## Spiegazioni

a. Arulmozhi 2006 sono stati presi in considerazione i possibili confounders ma non si è effettuato un aggiustamento per tali fattori; Tanganelli 1992 non sono stati presi in considerazione i possibili confounders e non si è effettuato un aggiustamento per tali fattori

b. Si è osservato un alto rischio di: Random sequence generation (selection bias) negli studi Arulmozhi 2006, Cassina 2013, Israeli Teratogen Service, Koch 1992, Mawer 2010, North American Register, Steegers-Theunissen 1994, Tanganelli 1992; Allocation concealment (selection bias) negli studi Arulmozhi 2006, Cassina 2013, Israeli Teratogen Service, Koch 1992, Mawer 2010, North American Register, Steegers-Theunissen 1994, Tanganelli 1992; Blinding

Cassina 2013 [medico valutatore non in cieco], Israeli Teratogen Service [medico valutatore non in cieco], Koch 1992 [nessun metodo in cieco], Mawer 2010 [nessun metodo in cieco], North American Register [nessun metodo in cieco, revisione da parte di medico].

c. test I2 =0%

d. Si è osservato un alto rischio di: Random sequence generation (selection bias) e Allocation concealment (selection bias) in quanto non si tratta di RCT. Si è inoltre osservato un alto rischio di Blinding poiché non è previsto il mascheramento, tuttavia la revisione dei dati era effettuata da parte di un medico.

e. test I2 non disponibile

f. Si è osservato un alto rischio di: Random sequence generation (selection bias) negli studi Cassina 2013, Koch 1992, North American Register, Steegers-Theunissen 1994, Tanganelli 1992; Allocation concealment (selection bias) negli studi Cassina 2013, Koch 1992, North American Register, Steegers-Theunissen 1994, Tanganelli 1992; Blinding Cassina 2013 [medico valutatore non in cieco], Koch 1992 [nessun metodo in cieco], North American Register [nessun metodo in cieco, revisione da parte di medico].

g. Si è osservato un alto rischio di: Random sequence generation (selection bias) negli studi D'Souza 1990, Koch 1992, Mawer 2010, North American Register, Steegers-Theunissen 1994; Allocation concealment (selection bias) negli studi D'Souza 1990, Koch 1992, Mawer 2010, North American Register, Steegers-Theunissen 1994; Blinding Koch 1992 [nessun metodo in cieco], Mawer 2010 [nessun metodo in cieco], North American Register [nessun metodo in cieco, revisione da parte di medico].

h. Si è osservato un alto rischio di: Random sequence generation (selection bias) negli studi Arulmozhi 2006, Cassina 2013, Koch 1992, Mawer 2010, North American Register, Steegers-Theunissen 1994, Tanganelli 1992; Allocation concealment (selection bias) negli studi Arulmozhi 2006, Cassina 2013, Koch 1992, Mawer 2010, North American Register, Steegers-Theunissen 1994, Tanganelli 1992; Blinding Cassina 2013 [medico valutatore non in cieco], Koch 1992 [nessun metodo in cieco], Mawer 2010 [nessun metodo in cieco], North American Register [nessun metodo in cieco, revisione da parte di medico].

## References

1. Arulmozhi, 2006; 2. Cassina, 2013; 3. Service, Israeli, Teratogen; 4. Koch, 1992; 5. Mawer, 2010; 6. Register, North, American; 7. Steegers-Theunissen, 1994; 8. Tanganelli, 1992; 9. D'Souza, 1990.

**Quesito generale da LG (D1 cap. 9):** 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; Iposviluppo fetale precoce

**Domanda GRADE:** Ecografia prenatale rispetto all'autopsia dei feti per valutare l'accuratezza diagnostica delle malformazioni fetali? 36 bis

**Setting:** morte fetale/neonatale e feti con anomalie strutturali che rappresentavano una indicazione all'interruzione di gravidanza

**Bibliografia:** Rossi AC et al., Correlation between fetal autopsy and prenatal diagnosis by ultrasound: a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017;210:201-6

Valutazione della qualità delle prove							Impatto	Qualità delle prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

tasso di correlazione dell'indagine ecografica rispetto all'autopsia

19	studi osservazionali <sup>a</sup>	non importante <sup>b</sup>	non importante <sup>c</sup>	non importante	non importante	nessuno	Si riporta il dato qualitativo presente nella revisione sistematica: i risultati dell'autopsia hanno confermato l'ecografia prenatale in 2467 feti (68%), in 794 feti (22,5%) hanno fornito informazioni aggiuntive ed infine l'ecografia prenatale non è stata confermata dall'autopsia in 329 feti (9,2%). Nei restanti 10 casi (0,3%), l'autopsia non ha potuto essere eseguita a causa di eventi autolitici. I casi non confermati erano costituiti da: falsi positivi in 117 casi su 3625 feti (3,2%) e da falsi negativi 104 su 3625 feti (2,8%).	⊕⊕○○ Bassa	
----	-----------------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------	----------------	---------	---	---------------	--

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

a. Gli studi inclusi erano principalmente osservazionali retrospettivi oppure prospettici; tuttavia in quattro studi non era specificata la tipologia (Tennstedt 1998, Carroll 2000, Vimercati 2012, Faugstad 2014)

b. Gli autori segnalano che negli studi inclusi, la mancanza di una stratificazione in base all'età gestazionale, può aver in parte aver influito sui risultati della revisione sistematica, poiché l'ecografia del primo trimestre può rivelare fino al 50% delle malformazioni fetali e non ci sono prove che nel secondo trimestre l'ecografia sia superiore a quella precoce.

c. Gli autori segnalano una possibile eterogeneità tra gli studi imputabile a differenze esistenti nella politica sanitaria locale e nelle leggi che consentono la cessazione di gravidanza entro il primo trimestre, tra Italia, la Francia/resto del mondo

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9): 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, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la **diagnosi prenatale** rispetto alla diagnosi postnatale essere utilizzata per ridurre il rischio di **morte perinatale** da compromissione cardiovascolare?

**Setting:** analisi su pazienti con rischio standard (\*\*\*) , intervento chirurgico programmato, optimal care [Holland BJ et al.] e su pazienti con CHD maggiori e che non presentavano: malformazioni extracardiache, anomalie cromosomiche e sindromi genetiche [Li Y-F et al.]

**Bibliografia:** Holland BJ et al., 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 2015; 45: 631–8; Li Y-F et al., Efficacy of prenatal diagnosis of major congenital heart disease on perinatal management and perioperative mortality: a meta-analysis. World J Pediatr 2016; 12(3)

Valutazione della qualità delle prove							№ di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la diagnosi prenatale	diagnosi postnatale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**mortalità peri-chirurgica [Holland BJ et al., setting: standard risk, intervento chirurgico programmato e "optimal care"]**

8 <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	1/221 (0.5%)	31/974 (3.2%)	<b>OR 0.25</b> (0.08 a 0.84)	<b>24 meno per 1.000</b> (da 29 meno a 5 meno)	⊕⊕○○ Bassa	
----------------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	---------------	---------------------------------	---	---------------	--

**mortalità peri-chirurgica [Li Y-F et al., setting: pazienti con CHD maggiori e che non presentavano: malformazioni extracardiache, anomalie cromosomiche e sindromi genetiche]**

5 <sup>8,9,10,11,12</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	7/199 (3.5%)	33/396 (8.3%)	<b>OR 0.41</b> (0.18 a 0.94)	<b>47 meno per 1.000</b> (da 67 meno a 5 meno)	⊕⊕○○ Bassa	
---------------------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--------------	---------------	---------------------------------	---	---------------	--

**mortalità post-chirurgica [Li Y-F et al., setting: pazienti con CHD maggiori e che non presentavano: malformazioni extracardiache, anomalie cromosomiche e sindromi genetiche]**

10 <sup>8,11,12,13,14,15,16,17,18</sup> [**]	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	55/391 (14.1%)	173/999 (17.3%)	<b>OR 0.66</b> (0.46 a 0.94)	<b>52 meno per 1.000</b> (da 85 meno a 9 meno)	⊕⊕○○ Bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	----------------	-----------------	---------------------------------	---	---------------	--

**CI:** Confidence interval; **OR:** Odds ratio; (\*\*\*) Per pazienti con rischio standard si intendono i pazienti con: HLHS, D-TGA, Critical left heart obstruction, Coarctation of the aorta, Pulmonary atresia, Truncus arteriosus. Per "optimal care" si intende come diagnosi CHD presso ospedale con centro specializzato

[\*\*] l'articolo di Kumar RK 1999 contiene due studi, su HLHS e su TGA, per questo si considerano in tutto 10 studi per l'esito di mortalità post-chirurgica.

## References

1. Kumar RK et al., Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only prenatally. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1649–1653
2. Eapen RS et al., Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatal* 1998; 15: 237–42
3. Kipps AK et al., Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol* 2011; 108: 421–27
4. Bonnet D et al., Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99: 916–18
5. Franklin O et al., Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; 87: 67–9
6. Tzifa A et al, Prenatal diagnosis of pulmonary atresia: impact on clinical presentation and early outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F199–F2
7. Swanson TM et al., Truncus arteriosus: diagnostic accuracy, outcomes, and impact of prenatal diagnosis. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 256–61
8. Lagopoulos ME et al., Impact of prenatal diagnosis and anatomical subtype on outcome in double outlet right ventricle. *Am Heart J* 2010; ;160:692-700
9. Raboisson MJ et al., Impact of prenatal diagnosis of transposition of the great arteries on obstetric and early postnatal management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 142:18-22.
10. Franklin O et al., Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; 87:67-9
11. Bonnet D et al., Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*; 1999.
12. Eapen RS et al., Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol* 1998; 15:237-42.
13. Glatz JA et al., Hypoplastic left heart syndrome with atrial level restriction in the era of prenatal diagnosis. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1633-8.
14. Copel JA et al., Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 237–41
15. Fuchs IB et al., Immediate and long-term outcomes in children with prenatal diagnosis of selected isolated congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:38-43.
16. Verheijen PM et al., Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:798-803
17. Kumar RK et al., Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999; 83:1649-53
18. Tworetzky W et al., Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001; 103:1269-73.

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9): 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, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la **diagnosi prenatale** rispetto alla diagnosi postnatale essere utilizzata per ridurre la **morbilità** post-natale?

**Setting:** feti/neonati con Trasposizione delle Grandi Arterie (TGA)

**Bibliografia:** Bonnet D et al., Detection of Transposition of the Great Arteries in Fetuses Reduces Neonatal Morbidity and Mortality. Circulation 1999; 99(7):916-8 (studio incluso nella RS di Li Y-F et al. 2016)

Valutazione della qualità delle prove							Impatto	Qualità delle Prove	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

**ventilazione meccanica**

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	La necessità di ventilazione meccanica è stata più frequente nel braccio con diagnosi post-natale n=95/250 (38%) rispetto al braccio con diagnosi pre-natale n=12/68 (17.6%) p<0.01	⊕⊕○○ Bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	---------------	--

**acidosi metabolica (pH<7.10) e danno multiorgano**

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	L'acidosi metabolica con/senza danno d'organo stata più frequente nel braccio con diagnosi post-natale n=56 rispetto al braccio con diagnosi pre-natale n=8 p<0.05	⊕⊕○○ Bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	--	---------------	--

**compromissione emodinamica alla ammissione ospedaliera**

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	L'assenza di una diagnosi pre-natale era l'unico fattore di rischio per la compromissione emodinamica all'ammissione ospedaliera (OR: 4.1; 95% CI, 1.2 to 13.5)	⊕⊕○○ Bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---	---------------	--

CI: Confidence interval

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9): 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, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale
--	--

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la diagnosi prenatale rispetto alla diagnosi postnatale essere utilizzata per ridurre la **morbilità** post-natale?

**Setting:** feti/neonati con lesioni ostruttive critiche del cuore sinistro (LHO)

**Bibliografia:** Eapen RS et al., Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. Am J Perinatol. 1998 Apr;15(4):237-42 (studio incluso nella RS di Li Y-F et al. 2016)

Valutazione della qualità delle prove							Impatto	Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			

**acidosi metabolica (eccesso di basi < -8 mEq/L)**

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	braccio di studio diagnosi pre-natale: 1/15 (6,7%) braccio di studio diagnosi post-natale: 20/45 (44,4%) p=0,006	⊕○○○ Molto bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	--	---------------------	--

**instabilità emodinamica: supporto ionotropo**

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	braccio di studio diagnosi pre-natale: 2/15 (13,3%) braccio di studio diagnosi post-natale: 27/45 (60%) p=0,002	⊕○○○ Molto bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------------	--

**instabilità emodinamica: infusione di fluidi**

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	braccio di studio diagnosi pre-natale: 2/15 (13,3%) braccio di studio diagnosi post-natale: 28/45 (62,2%) p=0,001	⊕○○○ Molto bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------------	--

**disfunzione d'organo: rene**

Valutazione della qualità delle prove							Impatto	Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	braccio di studio diagnosi pre-natale: 2/13 (15,4%) braccio di studio diagnosi post-natale: 23/43 (53,5%) p=0,02	⊕○○○ Molto bassa	

disfunzione d'organo: IVH (emorragia intraventricolare) / crisi

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	braccio di studio diagnosi pre-natale: 0/15 (0%) braccio di studio diagnosi post-natale: 11/44 (25%) p=0,05	⊕○○○ Molto bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------------	--

disfunzione d'organo: NEC (enterite necrotizzante)

1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	braccio di studio diagnosi pre-natale: 1/15 (6,7%) braccio di studio diagnosi post-natale: 1/45 (2,2%) p= statisticamente non significativo	⊕○○○ Molto bassa	
---	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	---	---------------------	--

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

- a. I risultati possono essere "imprecisi" in quanto nello studio sono inclusi pochi pazienti (braccio diagnosi prenatale n=21 vs braccio diagnosi post-natale n=45) e il numero degli eventi, che si riscontra nei vari esiti tabulati, è basso.

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9):** Nella paziente gravida a rischio\* di cardiopatia fetale è utile eseguire una ecocardiografia fetale? [40]

\* 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, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la diagnosi prenatale rispetto alla diagnosi postnatale essere utilizzata per ridurre la **morbilità** post-natale?

**Setting:** feti/neonati con coartazione dell'aorta

**Bibliografia:** Franklin O et al., Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. Heart .2002 Jan;87(1):67-9 (studio incluso nella RS di Li Y-F et al. 2016)

Valutazione della qualità delle prove							Impatto	Qualità delle Prove	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
<b>frequenza respiratoria</b>									
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	si è osservato un aumento della frequenza respiratoria nei neonati con diagnosi post-natale (p<0,05)	⊕○○○ Molto bassa	
<b>instabilità emodinamica pre-operatoria</b>									
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	si è osservato con maggiore frequenza un'instabilità emodinamica post operatoria nei neonati con diagnosi post-natale (p<0,01)	⊕○○○ Molto bassa	
<b>evidenza ecocardiografica di dotto arterioso pervio (DAP)</b>									
1	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	si è osservato con maggiore evidenza ecocardiografica il dotto arterioso pervio nei neonati con diagnosi pre-natale (p<0,05)	⊕○○○ Molto bassa	

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

a. I risultati possono essere "imprecisi" in quanto nello studio sono inclusi pochi pazienti (braccio diagnosi prenatale n=10 vs braccio diagnosi post-natale n=22) e il numero degli eventi, che si riscontra nei vari esiti tabulati, è basso

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9): 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, Ipsviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale

**Domanda GRADE:** Dovrebbe la diagnosi prenatale rispetto alla diagnosi postnatale essere utilizzata per ridurre la morbilità post-natale?

**Setting:** feti/neonati con sindrome del cuore sinistro ipoplasico (HLHS)

**Bibliografia:** Thakur V et al., Does prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome make a difference? – A systematic review. Prenat Diagn 2016; 36(9):854-63

Valutazione della qualità delle prove							N° di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	la diagnosi prenatale	diagnosi postnatale	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**acidosi pre-operatoria**

4 <sup>1,2,3,4</sup>	studi osservazionali	non importante <sup>a</sup>	non importante <sup>b</sup>	non importante	non importante	nessuno <sup>c</sup>	122 pazienti con valutazione iniziale del pH	218 pazienti con valutazione iniziale del pH	non stimabile	<b>MD 0,07 pH</b> (IC 95% 0,05 - 0.1)	⊕⊕○○ Bassa	
----------------------	----------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------	----------------	----------------------	--	--	---------------	--	---------------	--

**supporto ionotropo**

3 <sup>4,5,6</sup>	studi osservazionali	non importante <sup>d</sup>	serio <sup>e</sup>	non importante	non importante	nessuno	16/106 (15.1%)	37/80 (46.3%)	<b>OR 0.16</b> (0.04 a 0.70)	<b>341 meno per 1.000</b> (da 429 meno a 87 meno)	⊕○○○ Molto bassa	
--------------------	----------------------	-----------------------------	--------------------	----------------	----------------	---------	----------------	---------------	---------------------------------	--	---------------------	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

**Spiegazioni**

- a. Si segnala per lo studio Markkanen: mancanza di un disegno appropriato del *blinding* e dati incompleti ed inoltre nello studio di Mahle non sono stati considerati i possibili confounders
- b. Potrebbe essere esclusa una possibile variabilità delle stime di efficacia tra i diversi studi inclusi. Valutato tramite il test di eterogeneità ( $I^2=26\%$ )
- c. Si segnala un possibile rischio di *selective reporting* nello studio di Mahle
- d. Si segnala per lo studio Kipps mancanza di un disegno appropriato del *blinding* e dati incompleti
- e. Si segnala una possibile variabilità delle stime di efficacia tra i diversi studi inclusi. Valutato tramite il test di eterogeneità ( $I^2=63\%$ )

## References

1. Kumar RK et al., Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol* 1999; 83(12):1649–53
2. Markkanen HK et al., Prenatal diagnosis improves the postnatal cardiac function in a population-based cohort of infants with hypoplastic left heart syndrome. *Am Soc Echocardiogr: official publication of the American Society of Echocardiography* 2013; 26(9):1073–9
3. Mahle WT et al., Impact of prenatal diagnosis on survival and early neurologic morbidity in neonates with the hypoplastic left heart syndrome. *Pediatrics* 2001; 107(6):1277–82
4. Tworetzky W et al., Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2001; 103(9):1269–73
5. Kipps AK et al., Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome in current era. *Am J Cardiol* 2011; 108(3):421–7
6. Sivarajan V et al., Impact of antenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome on the clinical presentation and surgical outcomes: the Australian experience. *J Paediatr Child Health* 2009; 45(3):112–7

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9): 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, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'esposizione a farmaci ACEIs/ARBs rispetto a nessuna esposizione essere valutata per il rischio di malformazioni fetali?

**Setting:** pazienti con esposizione a farmaci ACEIs/ARBs nel primo trimestre di gravidanza

**Bibliografia:** Buawangpong N et al., Author information Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res Perspect.* 2020 Oct; 8(5): e00644

Valutazione della qualità delle prove							Ne di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'esposizione a farmaci ACEIs/ARBs	nessuna esposizione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**malformazioni cardiovascolari**

7 <sup>1,2,3,4,5,6,7</sup>	studi osservazionali <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	non importante <sup>b</sup>	bias di pubblicazione sospetto <sup>c</sup>	213/4992 (4.3%)	49733/2882376 (1.7%)	<b>OR 3.02</b> (2.60 a 3.51) <sup>a</sup>	<b>33 più per 1.000</b> (da 26 più a 41 più)	⊕⊕○○ Bassa	
----------------------------	-----------------------------------	----------------	----------------	----------------	-----------------------------	---	-----------------	----------------------	--	---	---------------	--

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; ACEIs: inibitori dell 'Enzima di Conversione dell'Angiotensina; ARBs: antagonisti (o bloccanti) del recettore dell'angiotensina II (sartani)

**Spiegazioni**

a. il dato di OR è stato calcolato a partire da: 4 studi retrospettivi di coorte (Bateman 2017, Cooper 2006, Lennestal 2009, Li 2011), 2 studi caso-controllo (Caton 2009, Fisher 2017) e 1 RCT (Porta 2011)

b. Lo studio di Bateman 2017 pesa per il 77,5% ed è quello più significativo per campione di pazienti e numero di eventi mentre gli altri studi arruolano piccoli gruppi di pazienti.

c. Non è possibile escludere un possibile effetto correlato a studi di piccole dimensioni (*publication bias*)

**References**

- Bateman BT et al., Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):174-84.
- Caton AR et al., Antihypertensive medication use during pregnancy and the risk of cardiovascular malformations. *Hypertension.* 2009;54(1):63-70.
- Copper WO et al., Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-51
- Fisher SC et al., Maternal antihypertensive medication use and congenital heart defects: updated results from the national birth defects prevention study. *Hypertension.* 2017;69(5):798-805.
- Lennestal R et al., Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(6):615-25.
- Li DK et al., Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;343(oct18 1):d5931.
- Porta M et al., Exposure to candesartan during the first trimester of pregnancy in type 1 diabetes: experience from the placebo-controlled Diabetic REtinopathy Candesartan Trials. *Diabetologia.* 2011;54(6):1298-1303

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9): 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, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale

**Domanda GRADE: Dovrebbe il paracetamolo rispetto a ibuprofene essere utilizzato per il trattamento del dotto arterioso pervio?**

**Setting:** neonati prematuri (<37settimane) / neonati sottopeso (<2500 g) con diagnosi ecocardiografica (ECHO)

**Bibliografia:** Ohlsson A et al., Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2018; 4(4):CD010061

Valutazione della qualità delle prove							Ne di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	paracetamolo	ibuprofene	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**fallimento nella chiusura del dotto**

5 <sup>1,2,3,4,5</sup> a	studi randomizzati	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	non importante <sup>c</sup>	nessuno <sup>d</sup>	88/282 (31.2%)	91/277 (32.9%)	<b>RR 0.95</b> (0.75 a 1.21)	<b>16 meno per 1.000</b> (da 82 meno a 69 più)	⊕⊕⊕○ Moderata	
-----------------------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	-----------------------------	----------------------	----------------	----------------	---------------------------------	---	------------------	--

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**Spiegazioni**

a. Gli studi (n=5) includevano 559 neonati

b. In tutti i cinque studi inclusi si segnala un *performance bias* (*blinding* dei pazienti arruolati e del personale). Si segnala inoltre un *detection bias* (valutazione in cieco degli esiti) negli studi di: Dang 2013, Oncel 2017, mentre si segnala un *detection bias* non noto negli studi di: Al-Lawama 2017, Yang 2016.

c. L'intervallo di confidenza (al 95%) del Risk Ratio, intorno alla stima dell'effetto include anche il non effetto

d. Per quanto riguarda il selective reporting, gli autori evidenziano che era disponibile il protocollo degli studi di Dang 2013 e Oncel 2017, mentre gli studi El-Mashad 2017 e Yang 2016 non erano stati registrati. Infine lo studio di Al-Lawama 2017, è stato registrato a posteriori e quindi gli autori potrebbero aver introdotto delle modifiche rispetto al disegno iniziale.

**References**

1. Al-Lawama M et al., Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. Journal of International Medical Research 2017;46(2):811-8.
2. Dang D et al, Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. PLoS ONE 2013;8(11):e77888.
3. El-Mashad AE et al., Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. European Journal of Pediatrics 2017;176(2):233-40
4. Oncel MY et al., Neurodevelopmental outcomes of preterm infants treated with oral paracetamol versus ibuprofen for patent ductus arteriosus. American Journal of Perinatology 2017;34(12):1185-9
5. Yang B et al., Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. Experimental and Therapeutic Medicine 2016;12(4):2531-6.

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9): 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, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale

**Domanda Grade:** Potrebbe il trattamento con farmaci antidepressivi rispetto nessun trattamento essere utilizzato in gravidanza?

**Setting:** pazienti con esposizione a farmaci antidepressivi in gravidanza

**Bibliografia:** Grigoriadis S et al., Antidepressant Exposure During Pregnancy and Congenital Malformations: Is There an Association? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Best Evidence. J Clin Psychiatry 2013;74(4):e293-308

Valutazione della qualità delle prove							Ne di pazienti		Effetto		Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	farmaci antidepressivi	nessuna esposizione	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
<b>malformazioni congenite</b>												
12	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno <sup>a</sup>			<b>RR 0.92</b> (0.83 a 1.02) <sup>b</sup>	<b>1 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ Bassa	
<b>malformazioni cardiovascolari</b>												
9	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno <sup>a</sup>			<b>RR 1.33</b> (1.02 a 1.75) <sup>c</sup>	<b>1 meno per 1.000</b> (da 2 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ Bassa	
<b>difetto del setto intraventricolare</b>												
5	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno <sup>a</sup>			<b>RR 1.17</b> (1.03 a 1.33) <sup>d</sup>	<b>1 meno per 1.000</b> (da 1 meno a 1 meno)	⊕⊕○○ Bassa	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

**Spiegazioni**

a. In generale nelle analisi condotte gli autori della metanalisi non rilevano la presenza di *publication bias*; tuttavia quando il publication bias è stato ricalcolato mediante un *pooled risk* che escludeva gli studi ad uno ad uno, gli autori è emerso che lo studio Reis 2010 ha avuto un'influenza sul "derived pooled risk", in particolar modo sugli esiti cardiaci. Lo studio Reis 2010 ha avuto infatti una forte influenza sul risultato complessivo, per via di un campione ampio di analisi e di una dettagliata misura dell'esposizione ai trattamenti.  
 b. Rischio Relativo calcolato su un campione totale di 1.102.717 e un numero di casi pari a 48.675. c. Rischio Relativo calcolato su un campione totale di 1.338.913 e un numero di casi pari a 17.945. d. Rischio Relativo calcolato su un campione totale di 1.494.368 e un numero di casi pari a 8.954

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9):** 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, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale
--	--

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'esposizione a farmaci antiepilettici rispetto a nessuna esposizione essere valutata per il rischio di malformazioni cardiache?

**Setting:** pazienti con esposizione a farmaci antiepilettici in gravidanza

**Bibliografia:** Veroniki AA et al., Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Med 2017;15(1):95.

Valutazione della qualità delle prove							Impatto	Qualità delle Prove	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
<b>trattamento con gabapentin vs nessuna esposizione a farmaco: valutazione esito malformazioni cardiache</b>									
2 <sup>a</sup>	f		nessuno <sup>g</sup>			nessuno <sup>h</sup>	OR: 5,98 (IC95% 1,34 - 19,73)	-	
<b>trattamento con carbamazepina in associazione a fenitoina vs nessuna esposizione a farmaco: valutazione esito malformazioni cardiache</b>									
2 <sup>b</sup>	f		nessuno <sup>g</sup>			nessuno <sup>h</sup>	OR: 6,58 (IC95% 2,25 - 18,97)	-	
<b>trattamento con fenobarbital in associazione a acido valproico vs nessuna esposizione a farmaco: valutazione esito malformazioni cardiache</b>									
1 <sup>c</sup>	f		nessuno <sup>g</sup>			nessuno <sup>h</sup>	OR: 8,01 (IC95% 1,17-35,40)	-	
<b>trattamento con fenitoina in associazione a acido valproico vs nessuna esposizione a farmaco: valutazione esito malformazioni cardiache</b>									
1 <sup>d</sup>	f		nessuno <sup>g</sup>			nessuno <sup>h</sup>	OR: 8,88 (IC95% 2,62-30,65)	-	
<b>trattamento con carbamazepina in associazione a clonazepam vs nessuna esposizione a farmaco: valutazione esito malformazioni cardiache</b>									
e	f.		nessuno <sup>g</sup>			nessuno <sup>h</sup>	OR: 10,08 (IC95% 1,40 - 51,22)	-	

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

a. Gli studi (n=2) includevano 45 pazienti; b. Gli studi (n=2) includevano 54 pazienti; c. Lo studio includeva 36 pazienti; d. Lo studio includeva 36 pazienti; e. Non disponibile né il numero degli studi inclusi né il numero di pazienti; f. La network meta-analysis di Veroniki 2017 ha incluso: 92 studi di coorte, 3 studi caso-controllo e 1 RCT [Barqawi, 2005]. Nel 93% degli studi l'indicazione al trattamento farmacologico era per epilessia, e nel 49% degli studi era presente un braccio di controllo di pazienti non trattati per epilessia. Nello studio di Barqawi, 2005 gli autori hanno segnalato un elevato rischio di bias per *random sequence generation* e *allocation concealment*; tuttavia non è noto se lo studio sia stato incluso nella valutazione dell'esito malformazioni cardiache a seguito nel trattamento con carbamazepina in associazione a fenitoina.

g. Complessivamente, per quanto riguarda gli esiti sulle malformazioni cardiache, la network meta-analysis ha incluso 51 studies, 21.935 pazienti e 40 trattamenti; il test I<sup>2</sup> non ha mostrato una possibile variabilità delle stime.

h. Il funnel plot non ha dato evidenza né di *publication bias* e né di effetto da piccolo studio (*small-study effect*)

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecocardiografia fetale essere utilizzata per lo screening delle malformazioni cardiache in donne in gravidanza a rischio di malformazioni (tutti livelli di rischio)? [46]

**Setting:** donne in gravidanza in differenti epoche gestazionali, differenti fattori di rischio e differenti protocolli di valutazione ecografica

**Bibliografia:** 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

Sensibilità	0.69 (95% CI: 0.00 a 0.00)									
Specificità	1.00 (95% CI: 0.00 a 0.00)									
			Prevalenza		0.6%	1.2%				
Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested		Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0.6%	probabilità pre-test di 1.2%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con malformazioni cardiache)	43 studi 0 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	4 (0 a 0)	8 (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da malformazioni cardiache)								2 (6 a 6)	4 (12 a 12)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza malformazioni cardiache)	43 studi 0 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	992 (0 a 0)	986 (0 a 0)	⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi malformazioni cardiache)								2 (994 a 994)	2 (988 a 988)	

## Spiegazioni

a. Alta eterogeneità fra gli studi inclusi. I<sup>2</sup>: 94.5%. Una meta-regressione per tutte le covariate ha individuato il livello di rischio come fonte stat. significativa di eterogeneità (p=0.012)

**Domanda GRADE:** dovrebbe l'ecografia fetale essere utilizzata per to screening delle malformazioni cardiache alla nascita in donne in gravidanza **ad alto rischio di malformazioni?**

**Setting:** Donne in gravidanza in differenti epoche gestazionali, differenti protocolli di valutazione ecografica, ad alto rischio di difetti cardiaci alla nascita (CHD)

**Bibliografia;** 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

Sensibilità	0.83 (95% CI: 0.83 a 0.90)
Specificità	-- (95% CI: -- a --)

Prevalenza	1.2%		
------------	------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 1.2%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con malformazioni cardiache alla nascita)	8 studi pazienti <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i</sup>	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	serio <sup>j</sup>	nessuno	10 (10 a 11)	⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da malformazioni cardiache alla nascita)								2 (1 a 2)	
8 studi pazienti <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i</sup>	8 studi pazienti <sup>a,b,c,d,e,f,g,h,i</sup>	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	serio <sup>j</sup>	nessuno	0 (0 a 0)	-
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi malformazioni cardiache alla nascita)								988 (988 a 988)	

**Spiegazioni**

a. Sensibilità valutata attraverso l'indagine ECEE: extended cardiac echocardiographic examination; il numero di pazienti complessivo per l'analisi aggregata non è riportato.

b. Zhou et al, 1996; c. Pan et al, 2001; d. Comas Gabriel 2002; e. Ozkutu et al, 2005; f. Zhu et al, 2006; g. Plesinac et al, 2007; h. Thangaroopan et al, 2008; i. Bennasar et al, 2010;

j. Alta eterogeneità fra gli studi inclusi. I<sup>2</sup>: 95.6%.

k. dato di specificità non riportato nel sottogruppo di analisi per livello di rischio di malformazioni

**Domanda GRADE:** dovrebbe l'ecografia fetale essere utilizzata per lo screening delle malformazioni cardiache alla nascita in donne in gravidanza a basso rischio di malformazioni

**Setting:** donne in gravidanza, in differenti epoche gestazionali, differenti protocolli di valutazione ecografica, a basso rischio di difetti cardiaci alla nascita (CHD)

**Bibliografia;** 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

Sensibilità	0.43 (95% CI: 0.38 a 0.48)
Specificità	-- (95% CI: -- a --)

Prevalenza	0.6%		
------------	------	--	--

Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0.6%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con malformazioni cardiache alla nascita)	3 studi 0 pazienti <sup>a,b,c,d</sup>	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	nessuno	3 (2 a 3)	⊕⊕⊕○ Moderata
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da malformazioni cardiache alla nascita)								3 (3 a 4)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza malformazioni cardiache alla nascita)	0 studi 0 pazienti <sup>f</sup>	studio trasversale (studio di coorte)	non importante	non importante	non importante	serio <sup>e</sup>	nessuno	0 (0 a 0)	
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi malformazioni cardiache alla nascita)								994 (994 a 994)	

**Spiegazioni**

a. sensibilità valutata attraverso l'indagine ecografica ECEE: extended cardiac echocardiographic examination; numero di pazienti complessivo per l'analisi aggregata non è riportato.

b. Levi et al, 1991; c. Achiron et al, 1992/b; d. Achiron et al, 1994

e. Alta eterogeneità fra gli studi inclusi. I2: 85%.

f. dato di specificità non riportato nel sottogruppo di analisi per livello di rischio di malformazioni

**Quesito generale da LG (D2 cap. 9):** Nella paziente gravida a rischio\* di cardiopatia fetale è utile eseguire una ecocardiografia fetale

<p>* 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</p>	<p>°Almeno un fattore di rischio fetale:                  Malformazioni extracardiache maggiori, Sospetta cardiopatia fetale allo screening, Aritmia fetale, NT aumentata, Iposviluppo fetale precoce, Idrope fetale, Gemellarità monocoriale</p>
---	---

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia essere utilizzata per diagnosticare le anomalie congenite cardiache (maggiori e minori) nel feto?

**Setting:** pazienti gravide con ecografia eseguita nel primo trimestre (settimana 11 - 13 e 6 giorni)

**Bibliografia:** Yu D et al., Performance of First-Trimester Fetal Echocardiography in Diagnosing Fetal Heart Defects: Meta-analysis and Systematic Review. J Ultrasound Med 2020;39(3):471-80

Esito	N° degli studi (N° di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested	Test di accuratezza QoE	
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 0.8%		
<b>Veri positivi</b> (pazienti con anomalie congenite cardiache maggiori e minori)	18 studi 26201 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno <sup>c</sup>	6 (6 a 6)	⊕⊕○○ Bassa	
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da anomalie congenite cardiache maggiori e minori)								2 (2 a 2)		
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza anomalie congenite cardiache maggiori e minori)	18 studi 26201 pazienti	studi di corte & caso-controllo	serio <sup>a</sup>	non importante	serio <sup>b</sup>	non importante	nessuno <sup>c</sup>	991 (991 a 992)		⊕⊕○○ Bassa
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi anomalie congenite cardiache maggiori e minori)								1 (0 a 1)		

**Spiegazioni**

a. La popolazione inclusa nella presente meta-analisi/revisione sistematica è costituita sia da pazienti ad alto rischio che a rischio misto, inoltre sono state utilizzate sia tecniche di ecografia transvaginale che transaddominale. Gli autori della meta-analisi/revisione sistematica segnalano che nella maggior parte degli studi si era verificata una perdita dei pazienti al follow-up (non viene tuttavia fornito il dato esatto).

b. L'analisi statistica indica che il valore di I<sup>2</sup> per le malformazioni cardiache congenite (maggiori e minori) indica un grado intermedio di eterogeneità (I<sup>2</sup> pari a 59%) tra gli studi inclusi

c. Il P value ottenuto tramite i test di Egger e Begg è stato rispettivamente pari a .072 e .223; siccome tali valori risultano superiori a .05 si può escludere un effetto significativo di *publication bias*

# Ginecologia

---

**Domanda da LG:** Nella popolazione a rischio oncologico ereditario l'esecuzione di un'ecografia transvaginale può portare un miglioramento degli esiti importanti per le donne?

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia transvaginale essere utilizzata per una diagnosi precoce di tumore ovarico in pazienti con rischio oncologico ereditario?

**Setting:** pazienti ad alto rischio con lifetime risk  $\geq 10\%$ . Erano inclusi pazienti con mutazione nota in famiglia e/o probando (22,4%), familiarità per carcinoma mammario/ovarico (42,1%), solo familiarità per carcinoma ovarico (25%), sindrome Lynch (0,7%), pazienti che nonostante non fossero eleggibili secondo i criteri di inclusione venivano comunque arruolati in quanto considerati ad alto rischio (7,9%)

**Bibliografia:** Rosenthal AN et al., 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 2013;31:49-57

Sensibilità ‡	0.88 (95% CI: 0.62 a 0.98)
Specificità	0.99 (95% CI: 0.98 a 0.99)

Prevalenza <sup>Δ</sup>	8.46%	10%	
-------------------------	-------	-----	--

Esito	Nº degli studi (Nº di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested		Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 8.46%	probabilità pre-test di 10%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con precoce di tumore ovarico )	1 studi 3563 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	molto serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	74 (52 a 83)	88 (62 a 99)	⊕⊕○○ BASSA
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da precoce di tumore ovarico )								11 (2 a 33)	12 (1 a 38)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza precoce di tumore ovarico )	1 studi 3563 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	molto serio <sup>a</sup>	non importante	non importante	non importante	nessuno	905 (902 a 908)	890 (887 a 893)	⊕⊕○○ BASSA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi precoce di tumore ovarico )								10 (7 a 13)	10 (7 a 13)	

## Spiegazioni

a. Bias correlati alla conduzione dello studio osservazionale che non consentono di ottenere un'affidabilità sulle stime (i risultati delle indagini di screening erano incompleti per i pazienti che non erano sottoposti a intervento chirurgico, documentazione incompleta per la conferma di familiarità per cancro, mancanza di uno screening rafforzato/gestione protocollo). Si segnala inoltre che il 33,8% dei pazienti reclutati ha abbandonato la fase I dello studio (nella maggior parte dei casi era dovuto a intervento chirurgico; 52,8%)

‡ La sensibilità è stata espressa come incident occult true positive ove per incident si intendeva che erano esclusi i tumori peritoneali primari

Δ Il dato di prevalenza di 8,46% è tipicamente visto in 51.000 pazienti in Italia nel 2019 [fonte AIOM 2019] mentre quello del 10% (o meglio  $\geq 10\%$ ) come da criterio di eleggibilità dello studio che includeva 3,563 donne in un periodo compreso tra il 2002 e il 2008 [Rosenthal AN 2013]

**Domanda GRADE:** Dovrebbe l'ecografia transvaginale essere utilizzato per diagnosticare il **tumore ovarico** in pazienti **con rischio oncologico ereditario**?

**Setting:** pazienti ad alto rischio con lifetime risk  $\geq 10\%$ . Erano inclusi pazienti con mutazione nota in famiglia e/o probando (22,4%), familiarità per carcinoma mammario/ovarico (40,5%), solo familiarità per carcinoma ovarico (23,8%), sindrome Lynch (1,8%), pazienti che nonostante non fossero eleggibili secondo i criteri di inclusione venivano comunque arruolati in quanto considerati ad alto rischio (11,5%)

**Bibliografia:** Rosenthal AN et al., 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. 2017 May 1;35(13):1411-1420.

Sensibilità <sup>†</sup>		0.95 (95% CI: 0.74 a 1.00)					Prevalenza <sup>A</sup>				
Specificità		0.99 (95% CI: 0.99 a 0.99)					8,4%    10%    0%				
Esito	№ degli studi (№ di pazienti)	Disegno dello studio	Fattori che possono abbassare la qualità delle prove					Effect per 1.000 patients tested			Test di accuratezza QoE
			Rischio di distorsione	Mancanza di generalizzabilità	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Imprecisione	Distorsioni relative alla pubblicazione	probabilità pre-test di 8.4%	probabilità pre-test di 10%	probabilità pre-test di 0%	
<b>Veri positivi</b> (pazienti con il tumore ovarico)	1 studi 4348 pazienti <sup>a</sup>	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno	80 (62 a 84)	95 (74 a 100)	0 (0 a 0)	⊕⊕○○ BASSA
<b>Falsi negativi</b> (pazienti erroneamente classificati come non affetti da il tumore ovarico)								4 (0 a 22)	5 (0 a 26)	0 (0 a 0)	
<b>Veri negativi</b> (pazienti senza il tumore ovarico)	1 studi 4348 pazienti	studio trasversale (studio di coorte)	serio <sup>b</sup>	non importante	non importante	serio <sup>c</sup>	nessuno	906 (904 a 908)	890 (888 a 892)	989 (987 a 991)	⊕⊕○○ BASSA
<b>Falsi positivi</b> (pazienti classificati erroneamente come aventi il tumore ovarico)								10 (8 a 12)	10 (8 a 12)	11 (9 a 13)	

## Spiegazioni

- a. Studio UK FOCSS fase II: sono stati reclutati 4.531 pazienti di cui N=2.357 pazienti provenienti dalla fase I [Rosenthal 2013] e N=2.169 pazienti reclutati de novo. Sono stati poi effettivamente sottoposti a screening 4.348 pazienti
- b. Bias nella conduzione dello studio: la fase II è costituita da pazienti de novo e pazienti provenienti dalla fase I e prevedeva uno screening ogni 4 settimane che è stato introdotto nella fase II a seguito di dubbi rispetto all'abilità del test annuale di individuare la malattia allo stadio precoce
- c. Si segnala che il numero di casi incidenti di cancro costituisce un limite al potere statistico dello studio

‡ La sensibilità è stata espressa come Modeled sensitivity (occult cancer detection modeled)

Δ Il dato di prevalenza di 8,46% è tipicamente visto in 51.000 pazienti in Italia nel 2019 [fonte AIOM 2019] mentre quello del 10% (o meglio  $\geq 10\%$ ) come da criterio di eleggibilità dello studio che includeva 4.348 donne in un periodo compreso tra il 2007 e il 2012 [Rosenthal AN 2013]

**Domanda GRADE:** Dovrebbe lo screening dei tumori ginecologici (ecografia da sola o con biopsia endometriale) rispetto a nessun controllo essere utilizzato per identificare tumori endometriali o lesioni precancerose

**Setting:** donne appartenenti a famiglie con ereditarietà di tumori non poliposici del colon (sindrome di Lynch)

**Bibliografia:** Auranen A et. Al. Review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lo screening dei tumori ginecologici	nessun controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

**Numero di tumori endometriali identificati (valutato con: biopsia endometriale/ecografia transvaginale+biopsia endometriale/ ecografia transvaginale + biopsia endometriale di routine/ tumor marker CA-125)**

5 <sup>1</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	17/-		non aggregato	vedi commento	⊕○○○ Molto bassa	
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------	--	---------------	---------------	---------------------	--

**Numero di iperplasie identificate (valutato con: biopsia endometriale/ecografia transvaginale+biopsia endometriale / ecografia transvaginale + biopsia endometriale di routine/ tumor marker CA-125)**

5 <sup>1</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	25/-		non aggregato	vedi commento	⊕○○○ Molto bassa	
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	------	--	---------------	---------------	---------------------	--

**Numero di tumori endometriali identificati (valutato con: ecografia senza altre indagini)**

1 <sup>2</sup>	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	serio <sup>a</sup>	nessuno	0/-		non stimabile		⊕○○○ Molto bassa	
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	--------------------	---------	-----	--	---------------	--	---------------------	--

CI: Confidence interval

## Spiegazioni

a. non è disponibile un dato aggregato sulle visite di sorveglianza rispetto al quale standardizzare il numero di neoplasie rilevate

## References

- 1.Auranen A,et.Al.. Review of gynecological cancer surveillance in women belonging to hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) families. Acta Obstet Gynecol Scand.; 2011 .
2. Dowe-Edwin,et al. The outcome of endometrial carcinoma surveillance by ultrasound scan in women at risk of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma and familial colorectal carcinoma. Cancer; 2002.