

Gravidanza fisiologica. SECONDA PARTE

Sez. 1 Organizzazione dell'assistenza in gravidanza

Sez. 2 Esami clinici e di laboratorio in gravidanza

Sez. 3 Screening dei problemi ematologici in gravidanza

Sez. 4 Problemi psicosociali in gravidanza

APPENDICE

SEZIONE 1
ORGANIZZAZIONE DELL'ASSISTENZA IN GRAVIDANZA

Professionisti

Quesito Quali professionisti devono offrire l'assistenza?	
Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	No
Studi inclusi*	4: Sriram <i>et al.</i> , 2024, Sandall <i>et al.</i> , 2024, Pelak <i>et al.</i> , 2023, Symon <i>et al.</i> , 2019
Tipologia studi inclusi	2 revisioni sistematiche 1 studio trasversale 1 studio qualitativo comparativo

*Studi selezionati dalla revisione sistematica effettuata per rispondere al quesito su quali professionisti devono offrire l'assistenza in gravidanza.

Descrizione narrativa delle prove

Le prove a sostegno delle raccomandazioni derivano da una revisione sistematica condotta allo scopo di confrontare gli esiti materni e neonatali dell'assistenza a conduzione ostetrica *vs.* l'assistenza a conduzione medica (Sriram *et al.*, 2024), da 2 studi (1 studio qualitativo comparativo e 1 studio trasversale) (Symon *et al.*, 2019; Pelak *et al.*, 2023) e da una revisione sistematica di RCT (Sandall *et al.*, 2024) che forniscono prove indirette su quali professionisti devono offrire l'assistenza in gravidanza.

La revisione sistematica (Sriram *et al.*, 2024) ha incluso 44 studi (n. 1.397.320) di cui 3 RCT (Pérez-Martínez *et al.*, 2019; Begley *et al.*, 2011 & 2009; Bernitz *et al.*, 2011 and 2016), 36 studi di coorte (Rana *et al.* 2003; Ryan *et al.*, 2005; Maassen *et al.*, 2008; Suzuki *et al.*, 2009; Eide *et al.*, 2009; Browne *et al.*, 2010; Overgaard *et al.*, 2011; Gottvall *et al.*, 2011, Davis *et al.*, 2011 & 2012; Brocklehurst *et al.*, 2011; Burns *et al.*, 2012; Hiraizumi *et al.*, 2013; Iida *et al.*, 2014; Homer *et al.*, 2014; Walters *et al.*, 2015; De Jonge *et al.*, 2015; Thiessen *et al.*, 2016; Thornton *et al.*, 2017; Voon *et al.*, 2017; Schroeder *et al.*, 2017; Bodner-Adler *et al.*, 2017 & 2004; Altman *et al.*, 2017; Wiegerinck *et al.*, 2018; Hua *et al.*, 2018; Carlson *et al.*, 2018; Bartuseviciene *et al.*, 2018; Souter *et al.*, 2019; Koto *et al.*, 2019; Isaline *et al.*, 2019; Welffens *et al.*, 2020; Wiegerinck *et al.*, 2020; Merz *et al.*, 2020; Tietjen *et al.*, 2021; Stoll *et al.*, 2023; Palau-Costafreda *et al.*, 2023; Sorbara *et al.*, 2024), 3 studi caso-controllo (Gaudineau *et al.*, 2013; Prelec *et al.*, 2014; Poškienė *et al.*, 2021) e 2 studi trasversali (Tracy *et al.*, 2014; Martin-Arribas *et al.*, 2022).

Dei 36 studi di coorte, 4 studi era prospettici (Overgaard *et al.*, 2011; Brocklehurst *et al.*, 2011; Hua *et al.*, 2018; Tietjen *et al.*, 2021), gli altri 32 retrospettivi.

Gli studi inclusi sono stati condotti in Canada (n. 5), Spagna (n. 3), Lituania (n. 2), Germania (n. 2), Belgio (n. 2), Olanda (n. 4), Stati Uniti d'America (n. 5); Cina (n. 1), Austria (n. 1), Regno

Unito (n. 3), Singapore (n. 1), Australia (n. 3), Giappone (n. 3), Slovenia (n. 1), Francia (n. 1), Irlanda (n. 1), Norvegia (n. 2), Nuova Zelanda (n. 1), Svezia (n. 1), Danimarca (n. 1) e Nepal (n. 1). Diversi i modelli di assistenza confrontati: 682.908 donne hanno ricevuto assistenza presso centri nascita gestiti principalmente da ostetriche che forniscono assistenza perinatale e trasferiscono le donne in ospedale qualora insorgano complicazioni. I centri nascita erano sia *Alongside Midwifery Units* (AMU), ovvero strutture situate all'interno dell'ospedale, sia *Freestanding Midwifery Units* (FMU), strutture situate fuori dagli ospedali. Hanno ricevuto assistenza medica ospedaliera 714.412 donne.

Soddisfazione delle donne per l'assistenza ricevuta

Due RCT hanno rilevato livelli di soddisfazione più elevati tra le donne a basso rischio, randomizzate all'assistenza perinatale condotta da ostetriche *vs.* le donne con assistenza a conduzione medica. Il cambiamento intrapartum del professionista che fornisce assistenza influenza negativamente la soddisfazione delle donne (Begley *et al.*, 2009; Bernitz *et al.*, 2016). Livelli superiori di soddisfazione sono stati rilevati con il modello di continuità dell'assistenza ostetrica in due studi di coorte (Iida *et al.*, 2014; Hua *et al.*, 2018).

Taglio cesareo non programmato

Prove di qualità complessivamente bassa derivanti da 35 studi (n. 1.150.709 donne) (2 RCT, 2 studi caso-controllo, 1 studio trasversale, 30 studi di coorte: Rana *et al.*, 2003; Ryan *et al.*, 2005; Maassen *et al.*, 2008; Suzuki *et al.*, 2009; Eide *et al.*, 2009; Begley *et al.*, 2011 & 2009; Overgaard *et al.*, 2011; Bernitz *et al.*, 2011; Brocklehurst *et al.*, 2011; Gottvall *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2011 & 2012; Gaudineau *et al.*, 2013; Burns *et al.*, 2012; Hiraizumi *et al.*, 2013; Tracy *et al.*, 2014; Prelec *et al.*, 2014; Iida *et al.*, 2014; Homer *et al.*, 2014; Walters *et al.*, 2015; Thiessen *et al.*, 2016; Thornton *et al.*, 2017; Voon *et al.*, 2017; Altman *et al.*, 2017; Hua *et al.*, 2018; Carlson *et al.*, 2018; Wiegerinck *et al.*, 2018; Bartuseviciene *et al.*, 2018; Souter *et al.*, 2019; Welffens *et al.*, 2020; Wiegerinck *et al.*, 2020; Merz *et al.*, 2020; Tietjen *et al.*, 2021; Stoll *et al.*, 2023; Palau-Costafreda *et al.*, 2023; Sorbara *et al.*, 2024) mostrano, in misura statisticamente significativa, un rischio minore di taglio cesareo non programmato nelle donne con assistenza a conduzione ostetrica rispetto a quelle con assistenza medica (RR 0,52; IC95% 0,40-0,69, $p < 0,001$).

Parto vaginale operativo

Prove di qualità complessivamente bassa derivanti da 35 studi (n. 1.139.775) (2 RCT, 3 studi caso-controllo, 1 studio trasversale, 29 studi di coorte: Rana *et al.*, 2003; Ryan *et al.*, 2005; Maassen *et al.*, 2008; Suzuki *et al.*, 2009; Eide *et al.*, 2009; Begley *et al.*, 2011 & 2009; Overgaard *et al.*, 2011; Bernitz *et al.*, 2011; Brocklehurst *et al.*, 2011; Gottvall *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2011 & 2012; Gaudineau *et al.*, 2013; Burns *et al.*, 2012; Hiraizumi *et al.*, 2013; Tracy *et al.*, 2014; Prelec *et al.*, 2014; Iida *et al.*, 2014; Homer *et al.*, 2014; Walters *et al.*, 2015; Thiessen *et al.*, 2016; Voon *et al.*, 2017; Altman *et al.*, 2017; Carlson *et al.*, 2018; Wiegerinck *et al.*, 2018; Bartuseviciene *et al.*, 2018; Isaline *et al.*, 2019; Souter *et al.*, 2019; Welffens *et al.*, 2020; Wiegerinck *et al.*, 2020; Merz *et al.*, 2020; Poškienė *et al.*, 2021; Tietjen *et al.*, 2021; Stoll *et al.*, 2023; Palau-Costafreda *et al.*, 2023; Sorbara *et al.*, 2024) mostrano, in misura statisticamente significativa, un rischio minore di parto vaginale operativo nelle donne con assistenza a conduzione ostetrica rispetto a quelle con assistenza medica (RR 0,58; IC95% 0,52-0,64, $p < 0,00001$).

Analgesia loco-regionale

Prove di qualità complessivamente bassa derivanti da 27 studi (n. 521.574) (3 RCT, 2 studi caso-controllo, 1 studio trasversale, 21 studi di coorte: Ryan *et al.*, 2005; Eide *et al.*, 2009; Begley *et al.*, 2011 & 2009; Browne *et al.*, 2010; Overgaard *et al.*, 2011; Bernitz *et al.*, 2011; Brocklehurst *et al.*, 2011; Gottvall *et al.*, 2011; Gaudineau *et al.*, 2013; Burns *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2014; Homer *et al.*, 2014; Walters *et al.*, 2015; Thiessen *et al.*, 2016; Voon *et al.*, 2017; Altman *et al.*, 2017; Carlson *et al.*, 2018; Wiegerinck *et al.*, 2018; Bartuseviciene *et al.*, 2018; Welffens *et al.*, 2020; Isaline *et al.*, 2019; Pérez-Martínez *et al.*, 2019; Souter *et al.*, 2019; Merz *et al.*, 2020; Poškienė *et al.*, 2021; Tietjen *et al.*, 2021; Palau-Costafreda *et al.*, 2023) mostrano, in misura statisticamente significativa, un rischio minore di analgesia loco-regionale durante il travaglio di parto nelle donne con assistenza perinatale a conduzione ostetrica rispetto a quelle con assistenza medica (RR 0,54; IC95% 0,46-0,63, $p < 0,00001$).

Emorragia post partum

Prove di qualità complessivamente bassa derivanti da 25 studi (n. 462.684) (2 RCT, 2 studi caso-controllo, 21 studi di coorte: Ryan *et al.*, 2005; Suzuki *et al.*, 2009; Begley *et al.*, 2011 & 2009; Overgaard *et al.*, 2011; Bernitz *et al.*, 2011; Gottvall *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2011 & 2012; Gaudineau *et al.*, 2013; Burns *et al.*, 2012; Hiraizumi *et al.*, 2013; Prelec *et al.*, 2014; De Jonge *et al.*, 2015; Thiessen *et al.*, 2016; Thornton *et al.*, 2017; Voon *et al.*, 2017; Altman *et al.*, 2017; Bodner-Adler *et al.*, 2017; Carlson *et al.*, 2018; Wiegerinck *et al.*, 2018; Koto *et al.*, 2019; Souter *et al.*, 2019; Welffens *et al.*, 2020; Merz *et al.*, 2020; Tietjen *et al.*, 2021; Palau-Costafreda *et al.*, 2023) mostrano che il rischio di avere un'emorragia post partum non differisce tra i due modelli di assistenza perinatale (RR 0,93; IC95% 0,81-1,06, $p < 0,00001$).

Allattamento materno

Prove di qualità complessivamente bassa derivanti da 15 studi (n. 300.274) (2 RCT, 3 studi caso-controllo, 10 studi di coorte: Ryan *et al.*, 2005; Begley *et al.*, 2011 & 2009; Brocklehurst *et al.*, 2011; Gaudineau *et al.*, 2013; Iida *et al.*, 2014; Prelec *et al.*, 2014; Thiessen *et al.*, 2016; Thornton *et al.*, 2017; Voon *et al.*, 2017; Hua *et al.*, 2018; Isaline *et al.*, 2019; Koto *et al.*, 2019; Pérez-Martínez *et al.*, 2019; Poškienė *et al.*, 2021; Stoll *et al.*, 2023) mostrano, in misura statisticamente significativa, un più frequente inizio precoce dell'allattamento materno nelle donne con assistenza perinatale a conduzione ostetrica rispetto a quelle con assistenza medica (RR 1,14; IC95% 1,06-1,23, $p < 0,001$).

Punteggio di Apgar

Otto studi (n. 12.027) (7 studi di coorte e uno studio caso-controllo: Ryan *et al.*, 2005; Suzuki *et al.*, 2009; Overgaard *et al.*, 2011; Iida *et al.*, 2014; Prelec *et al.*, 2014; Voon *et al.*, 2017; Bodner-Adler *et al.*, 2017; Palau-Costafreda *et al.*, 2023) hanno confrontato il rischio di Apgar <7 al primo minuto dopo la nascita, senza rilevare differenze tra i due modelli di assistenza perinatale (RR = 0,73; IC95% 0,42 - 1,29, $p = 0,28$). Il punteggio di Apgar <7 al quinto minuto è stato confrontato in 25 studi (n. 592.949) (1 RCT, 1 studio caso-controllo, 1 studio trasversale, 22 studi di coorte: Ryan *et al.*, 2005; Suzuki *et al.*, 2009; Bernitz *et al.*, 2011; Brocklehurst *et al.*, 2011; Gottvall *et al.*, 2011; Overgaard *et al.*, 2011; Burns *et al.*, 2012; Iida *et al.*, 2014; Prelec *et al.*, 2014; Tracy *et al.*, 2014; Thornton *et al.*, 2017; Altman *et al.*, 2017; Bodner-Adler *et al.*, 2017; Voon *et al.*, 2017; Carlson *et al.*, 2018; Bartuseviciene *et al.*, 2018; Wiegerinck *et al.*, 2018; Koto *et al.*, 2019; Souter

et al., 2019; Welffens *et al.*, 2019; Wiegerinck *et al.*, 2020; Merz *et al.*, 2020; Tietjen *et al.*, 2021; Palau-Costafreda *et al.* 2023; Stoll *et al.*, 2023) tra donne con assistenza a conduzione ostetrica e donne con assistenza medica (RR = 0,89; IC95% 0,76-104 ($p = 0,13$). Il punteggio Apgar medio al primo minuto è risultato superiore, in misura statisticamente significativa, nei nati dal modello di assistenza ostetrica *vs.* assistenza medica (3 studi; n. 3.175; MD = 0,10; IC95% 0,03-0,18; $p=0,009$). senza differenze di punteggio medio al quinto minuto tra i due modelli assistenziali (6 studi; n. 83.028; MD = 0,03; IC95% -0,01 - 0,08; $p=0,13$).

Mortalità intrapartum o neonatale

Prove di qualità complessivamente bassa derivanti da 14 studi (n. 774.535) (1 RCT, 13 studi di coorte: Rana *et al.*, 2003; Ryan *et al.*, 2005; Begley *et al.*, 2011 & 2009; Brocklehurst *et al.*, 2011; Gottvall *et al.*, 2011; Overgaard *et al.*, 2011; Davis *et al.*, 2011 & 2012; Homer *et al.*, 2014; Thiessen *et al.*, 2016; Thornton *et al.*, 2017; Voon *et al.*, 2017; Wiegerinck *et al.*, 2018; Koto *et al.*, 2019; Wiegerinck *et al.*, 2020) mostrano un rischio di mortalità intrapartum o neonatale non differente, in misura statisticamente significativa, tra i due modelli di assistenza perinatale (RR 0,92; IC95% 0,72-1,19, $p=0,54$).

Altri esiti

L'assistenza perinatale a conduzione ostetrica, confrontata con l'assistenza a conduzione medica, è risultata associata a un minor rischio di travaglio pilotato con ossitocina (19 studi; n. 599.504; RR 0,61; IC95% 0,52-0,71; $p < 0,001$), episiotomia (28 studi; n. 584.496; RR 0,66; IC95% 0,59-0,73; $p < 0,001$) e anestesia generale (6 studi; n. 96.733; RR 0,60; IC95% 0,38-0,96; $p=0,03$) e a frequenze superiori, in misura statisticamente significativa, di gestione fisiologica del terzo stadio (6 studi; n. 95.033; RR 3,36; IC95% 2,03-5,57; $p < 0,001$), di ricorso a metodiche non farmacologiche per la gestione del dolore in travaglio, come l'agopuntura (3 studi; n. 13.501; RR 2,51; IC95% 1,45-4,35; $p < 0,001$), a nessuna forma di analgesia (7 studi; n. 22.575; RR 1,59; IC95% 1,09-2,32; $p=0,02$). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due modelli di assistenza perinatale per quanto riguarda il rischio di taglio cesareo per sospetto distress fetale (3 studi; n. 59.846; RR 0,49; IC95% 0,17-1,41; $p=0,19$) o arresto del I o II stadio del travaglio (3 studi; n. 59.846; RR 0,65; IC95% 0,30-1,43; $p=0,29$), uso di analgesia con NO₂ (8 studi; n. 21.541; RR 0,88; IC95% 0,73-1,06; $p=0,18$), blocco del nervo pudendo (3 studi; n. 4.718; RR 0,55; IC95% 0,29-1,06; $p=0,07$), uso di narcotici (6 studi; n. 18.582; RR 0,84; IC95% 0,51-1,38; $p=0,50$) o utilizzo dell'acqua per la gestione del dolore (6 studi; n. 80.863; RR 1,85; IC95% 0,87-3,96; $p=0,11$). Il rischio di avere lacerazioni perineali di vario grado non era diverso, in misura statisticamente significativa, tra i due modelli di assistenza perinatale, tranne che per il rischio di lacerazione vaginale, maggiore nelle donne con assistenza ostetrica (2 studi; n. 13.011; RR 1,16; IC95% 1,03-1,31; $p=0,01$). Le donne con assistenza ostetrica, confrontate con le donne con assistenza medica, mostrano un rischio inferiore, in misura statisticamente significativa, di secondamento manuale (9 studi; n. 297.395; RR 0,54; IC95% 0,43-0,69; $p<0,001$), di emotrasfusione (5 studi; n. 212.408; RR 0,65; IC95% 0,43-0,97; $p=0,03$), di infezione o febbre (6 studi; n. 21.257; RR 0,76; IC95% 0,62-0,94; $p=0,01$) e di ricovero in terapia intensiva (3 studi; n. 348.709; RR 0,35; IC95% 0,26-0,48; $p<0,001$). Nelle donne con assistenza ostetrica, confrontate con le donne con assistenza medica, si osserva durata inferiore della degenza ospedaliera (5 studi; n. 4.382; MD 0,31; IC95% -0,57 - -0,06; $p=0,02$). Il rischio di grave morbidità materna (3 studi; n. 248.517; RR 0,72; IC95% 0,33 - 1,59; $p=0,42$) e la durata del travaglio (7 studi; n. 33.980; MD -0,07; IC95% -0,77 - 0,63; $p=0,84$) non differiscono, in misura

statisticamente significativa, tra i due modelli di assistenza perinatale. Le donne con assistenza ostetrica, confrontate con le donne con assistenza medica, mostrano un rischio inferiore, in misura statisticamente significativa, di neonato con pH arterioso funicolare $<7,1$ (6 studi; n. 9.382; RR 0,77; IC95% 0,59-0,98; $p=0,04$), neonato asfittico (3 studi; n. 14.123; RR 0,66; IC95% 0,45-0,96; $p=0,03$), trasferimento a cure specialistiche neonatali (5 studi; n. 68.807; RR 0,72; IC95% 0,53-0,97; $p=0,03$) e ricovero in terapia intensiva del neonato (17 studi; n. 175.224; RR 0,75; IC95% 0,59-0,94; $p=0,01$). Il pH medio funicolare e il rischio di ventilazione o rianimazione neonatale, di liquido amniotico tinto di meconio e di distocia di spalla non sono mostrano differenze statisticamente significative tra modelli di assistenza a conduzione ostetrica e modelli a conduzione medica.

In uno studio trasversale (*survey*) condotto in Australia (Pelak *et al.*, 2023) sono stati riportati i risultati di un sondaggio online di 133 domande che ha ricevuto 8.804 risposte complete e 2.909 commenti aperti in risposta alla domanda sui professionisti che avevano fornito l'assistenza. Le donne intervistate avevano ricevuto una assistenza prenatale standard in 30,82% dei casi, frequentato un ambulatorio per la gravidanza ad alto rischio in ospedali pubblici in 9,52% dei casi, un programma di assistenza condivisa con il medico di medicina generale in 8,81% dei casi, una continuità assistenziale con un'ostetrica in un ospedale pubblico in 26,42% dei casi, una continuità assistenziale con un'ostetrica libero professionista in 8,95% dei casi, una continuità assistenziale con un medico ginecologo privato in 15,47% dei casi. Lo studio ha esplorato le esperienze delle donne riguardo ai modelli di assistenza alla maternità e ha utilizzato un quadro di punti di forza e limiti per raggruppare i dati. I modelli di assistenza rappresentati nei risultati includono l'assistenza ospedaliera pubblica standard (erogata negli ospedali pubblici, di natura frammentata, in cui le donne incontrano professionisti diversi nei vari appuntamenti e durante il travaglio e il parto), l'assistenza in gravidanza ad alto rischio (che prevede un'assistenza prenatale fornita da medici ginecologi-ostetrici e/o medici specialisti di medicina materno-fetale, condivisa anche con ostetriche ospedaliere), l'assistenza condivisa con il medico di medicina generale, l'assistenza ostetrica fornita da un gruppo di ostetriche ospedaliere, l'assistenza fornita da un medico ginecologo-ostetrico privato e quella fornita da un'ostetrica privata. Maggiore era il livello di continuità assistenziale nell'intera esperienza di assistenza alla maternità, inclusa l'assistenza postnatale, più positivamente il modello veniva giudicato dalle donne. In tutti i diversi modelli di assistenza, le donne desideravano la continuità del professionista sanitario con cui avevano iniziato l'assistenza. Confrontando i modelli di assistenza in contesti privati e pubblici, l'assistenza in gravidanza ad alto rischio presentava una percentuale più bassa di punti di forza (11,94%) e una percentuale più alta di limitazioni (88,06%), mentre l'assistenza in gravidanza fornita da ostetriche private mostrava una percentuale più alta di punti di forza (95,93%) e una percentuale più bassa di limitazioni (4,07%). Le donne hanno descritto il modello assistenziale condotto da un'ostetrica privata come il *gold standard* dell'assistenza alla maternità perché poteva garantire una continuità assistenziale e sostenere il coinvolgimento del partner e della famiglia. Le donne che avevano ricevuto un'assistenza condivisa dal medico di medicina generale hanno riferito – grazie alla conoscenza e alla fiducia nel loro medico o riuscendo a instaurare un rapporto personale con lui -esperienze di parto complessivamente positive (soprattutto le donne che abitavano in aree rurali). In Tabella 1 sono elencati i punti di forza e le limitazioni dei vari modelli assistenziali.

Tabella 1. Punti di forza e limiti di diversi modelli assistenziali

Assistenza	Punti di forza	Limiti
Assistenza ospedaliera pubblica standard (vari professionisti sanitari)	- Avere avuto l'opportunità di instaurare una relazione con il proprio professionista nonostante il modello frammentato	- Essersi sentita completamente anonima - Aver sperimentato la mancanza di continuità delle cure - Essersi sentita limitata da metodi e pratiche
Assistenza in gravidanza ad alto rischio (medico ginecologo, medico specialista e ostetrica)	- Avere avuto l'opportunità di instaurare una relazione con il proprio operatore nonostante il modello frammentato. - Avere accesso a un'équipe multidisciplinare	- Essersi sentita completamente anonima - Aver sperimentato la mancanza di continuità delle cure - Essersi sentita limitata da metodi e pratiche
Assistenza condivisa con il medico di medicina generale	- Avere avuto l'opportunità di instaurare una relazione con il proprio professionista nonostante il modello frammentato. - Avere un ottimo professionista conosciuto	- Essersi sentita completamente anonima - Aver sperimentato la mancanza di continuità delle cure - Aver percepito la grande divisione tra territorio e ospedale - Essersi sentita limitata da metodi e pratiche
Assistenza ostetrica fornita da un gruppo di ostetriche	- Avere un'ottimo professionista conosciuto - Avere accesso a un'équipe multidisciplinare - Ricevere un'assistenza centrata sulla donna	- Essersi sentita non in grado di creare una relazione significativa - Aver percepito una incompletezza della continuità delle cure - Essersi sentita limitata da metodi e pratiche
Assistenza fornita da un medico ginecologo privato	- Avere un'ottimo professionista conosciuto - Avere accesso a un'équipe multidisciplinare - Aver ricevuto un'assistenza personalizzata sui fattori di rischio	- Aver percepito una incompletezza della continuità delle cure - Aver ricevuto cure cliniche impersonali - Essersi sentita limitata da metodi e pratiche
Assistenza fornita da un'ostetrica privata	- Avere un'ottimo professionista conosciuto - Avere accesso a un'équipe multidisciplinare - Aver ricevuto un'assistenza incentrata sulla donna - Aver percepito di vivere il gold standard dell'assistenza alla maternità	- Essersi sentita di non essere stata in grado di creare una relazione significativa - Essersi sentita limitata da metodi e pratiche

Uno studio qualitativo condotto in Scozia attraverso *focus group* (Symon *et al.*, 2019) ha raccolto i vissuti di donne al terzo trimestre di gravidanza e di madri con neonati fino a cinque mesi di età che avevano sperimentato diversi modelli assistenziali: il modello *caseload* (a conduzione ostetrica), l'assistenza prenatale *universale modificata* (a conduzione mista) o l'assistenza per gravidanza ad alto rischio (a conduzione specialistica). Nel corso di sette *focus group*, le donne con assistenza ostetrica di tipo *caseload* hanno mostrato maggiori probabilità di riferire positivamente le proprie esperienze; le esperienze negative in altri gruppi erano spesso inquadrare in termini relazionali. È stata riscontrata una sovrapposizione tra i *focus group* su alcuni aspetti

dell'assistenza, comprese le relazioni positive, a indicare che le relazioni positive si verificano in tutti i modelli. La sovrapposizione nei sottotemi negativi includeva la mancanza o gli ostacoli all'informazione, l'assistenza basata sul sistema assistenziale e le difficoltà nel raggiungere un'assistenza personalizzata.

Una revisione sistematica (Sandall *et al.*, 2024) ha incluso 17 RCT (n. 18.532 donne) (Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1996; Biro *et al.*, 2000; North Stafford *et al.*, 2000; Waldenstrom *et al.*, 2001; Homer *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Gu *et al.*, 2013; Tracy *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020). Gli RCT inclusi sono stati condotti in Australia (n. 7; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Biro *et al.*, 2000; Waldenstrom *et al.*, 2001; Homer *et al.*, 2001; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013), Canada (n. 1; Harvey *et al.*, 1996), Cina (n. 1; Gu *et al.*, 2013), Irlanda (n. 1; Begley *et al.*, 2011) e Regno Unito (n. 7; Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Turnbull *et al.*, 1996; North Stafford *et al.*, 2000; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020).

Diversi i modelli di continuità assistenziale confrontati: 5 RCT la continuità dell'assistenza da parte di una sola ostetrica (caseload model of care) (Turnbull *et al.*, 1996; North Stafford *et al.*, 2000; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020); 12 RCT la continuità dell'assistenza da parte di team di ostetriche che condividevano la presa in carico (team model of care) (Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1996; Biro *et al.*, 2000; Waldenstrom *et al.*, 2001; Homer *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; Gu *et al.*, 2013) vs. altri modelli.

10 studi hanno confrontato un modello di continuità delle cure a conduzione ostetrica (midwife-led care) con un modello di cura condiviso da più figure professionali (shared-led care) (Flint *et al.*, 1989; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Biro *et al.*, 2000; North Stafford *et al.*, 2000; Homer *et al.*, 2001; Marks *et al.*, 2003; Hicks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020); 4 studi hanno confrontato un modello di continuità delle cure a conduzione ostetrica con modelli di cura condotti da medici ginecologi-ostetrici (obstetrician-led care) (MacVicar *et al.*, 1993; Turnbull *et al.*, 1996; Harvey *et al.*, 1996; Gu *et al.*, 2013); 3 studi hanno confrontato un modello di continuità delle cure a conduzione ostetrica con varie altri modelli, tra cui shared-led care e obstetrician-led care (Waldenstrom *et al.*, 2001; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013).

La revisione sistematica ha inoltre effettuato una sotto analisi che metteva a confronto le donne a basso rischio rispetto a quelle con rischio misto (inteso come la presenza di fattori di rischio ostetrici e/o medici) e assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica. Le donne sono state classificate come a basso rischio di complicazioni in 9 studi (Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1996; Waldenstrom *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Gu *et al.*, 2013), come a basso e alto rischio in 7 studi (Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Biro *et al.*, 2000; North Stafford *et al.*, 2000; Homer *et al.*, 2001; Marks *et al.*, 2003; Tracy *et al.*, 2013) e ad alto rischio di parto pretermine in uno studio (Fernandez Turienzo *et al.*, 2020).

La maggioranza degli studi inclusi ha preso in considerazione solo parti in ambito ospedaliero, cinque studi hanno compreso centri nascita a conduzione ostetrica collocati all'interno di una struttura ospedaliera (alongside birth centre) e solo uno il parto a domicilio; i risultati potrebbero quindi non essere applicabili ad ambienti al di fuori dell'ospedale, in particolare al parto a domicilio (Flint *et al.*, 1989; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull

et al., 1996; Biro *et al.*, 2000; North Stafford *et al.*, 2000; Waldenstrom *et al.*, 2001; Homer *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020).

Parto vaginale spontaneo

Fra le donne classificate come basso rischio ostetrico, quelle assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica hanno mostrato tassi di parto vaginale spontaneo superiori, in misura statisticamente significativa, rispetto ad altri modelli di assistenza (8 RCT; n. 10.983; RR 1,06; IC95% 1,02-1,09). Anche le donne classificate come rischio ostetrico misto e assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica hanno mostrato tassi di parto vaginale spontaneo superiori, in misura statisticamente significativa, rispetto ad altri modelli di assistenza (7 RCT; n. 6.881; RR 1,05; IC95% 1,02-1,09) (Sandall *et al.*, 2024).

Taglio cesareo

L'analisi dei sottogruppi, per i quali sono disponibili dati, rileva differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 0,47$, $df = 1$ ($p = 0,49$), $I^2 = 0\%$). Fra le donne classificate come basso rischio ostetrico e tra quelle classificate come rischio ostetrico misto (inteso come la presenza di fattori di rischio ostetrici e/o medici), i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica, rispetto ad altri modelli assistenziali, non hanno mostrato effetto, in misura statisticamente significativa, sul tasso di taglio cesareo (rispettivamente: 9 RCT; n. 11.156; RR 0,88; IC95% 0,76-1,03; 7 RCT; n. 6.881; RR 0,94; IC95% 0,85-1,04). Le informazioni disponibili non hanno consentito di accertare se le donne assegnate alla continuità assistenziale a conduzione ostetrica abbiano avuto meno tagli cesarei a causa della riduzione del numero di tagli cesarei elettivi o d'urgenza (Sandall *et al.*, 2024).

Analgesia loco-regionale

L'analisi dei sottogruppi per i quali sono disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 2,16$, $df = 1$ ($p = 0,14$), $I^2 = 53,8\%$): tassi di analgesia loco-regionale inferiori, in misura statisticamente significativa, fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico (8 RCT; n. 10.873; RR 0,81; IC95% 0,72-0,91) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (7 RCT; n. 6.881; RR 0,91; IC95% 0,83-0,99) (Sandall *et al.*, 2024).

Perineo integro

L'analisi dei sottogruppi per i quali sono disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 2,16$, $df = 1$ ($p = 0,14$), $I^2 = 53,8\%$). tassi di perineo integro non differenti in misura statisticamente significativa fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico (6 RCT; n. 8.582; RR 1,12; IC95% 0,99-1,25) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (6 RCT; n. 5.686; RR 0,99; IC95% 0,93-1,06) (Sandall *et al.*, 2024).

Mortalità in utero e neonatale (>24^o settimane di età gestazionale)

L'analisi dei sottogruppi per i quali erano disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative ($\chi^2 = 0,13$, $df = 1$ ($p = 0,72$), $I^2 = 0\%$): tassi di natimortalità non differenti in misura statisticamente significativa fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico (6 RCT; n. 10.692; RR 1,15; IC95% 0,58-

■ Appendice SNLG 1/2025 Pt. 2

2,28) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (6 RCT; n. 5.430; RR 1,41; IC95% 0,59-3,36) (Sandall *et al.*, 2024).

L'analisi dei sottogruppi per i quali erano disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 0,10$, $df = 1$ ($p = 0,76$), $I^2 = 0\%$): tassi di mortalità neonatale non differenti in misura statisticamente significativa fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico (6 RCT; n. 10.692; RR 0,89; IC95% 0,41-1,92) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (4 RCT; n. 4.026; RR 0,64; IC95% 0,09-4,39) (Sandall *et al.*, 2024).

Parto pretermine (<37^o settimane di età gestazionale)

L'analisi dei sottogruppi per i quali erano disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 0,11$, $df = 1$ ($p = 0,74$), $I^2 = 0\%$): tassi di parti pretermine non differenti in misura statisticamente significativa fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico (5 RCT; n. 9.625; RR 0,99; IC95% 0,73-1,36) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (5 RCT; n. 4.225; RR 0,92; IC95% 0,69-1,24) (Sandall *et al.*, 2024).

Bibliografia

- Altman MR, Murphy SM, Fitzgerald CE, Andersen HF, Daratha KB. The Cost of Nurse-Midwifery Care: Use of Interventions, Resources, and Associated Costs in the Hospital Setting. *Womens Health Issues*. 2017 Jul-Aug;27(4):434-440. doi: 10.1016/j.whi.2017.01.002.
- Bartuseviciene E, Kacerauskiene J, Bartusevicius A, Paulionyte M, Nadisauskiene RJ, Kliucinskas M, Stankeviciute V, Maleckiene L, Railaite DR. Comparison of midwife-led and obstetrician-led care in Lithuania: A retrospective cohort study. *Midwifery*. 2018 Oct;65:67-71.
- Begley C, Devane D, Clarke M, *et al.* Comparison of midwife-led and consultant-led care of healthy women at low risk of childbirth complications in the Republic of Ireland: a randomised trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2011;11:85.
- Begley C, Devane D, Clarke M. An Evaluation of Midwifery-Led Care in the Health Service Executive North Eastern Area: The Report of the MiDU Study. Dublin, Ireland: Health Service Executive; 2009.
- Bernitz S, Rolland R, Blix E, *et al.* Is the operative delivery rate in low-risk women dependent on the level of birth care? A randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;118(11):1357–1364.
- Bernitz S, Øian P, Sandvik L, Blix E. Evaluation of satisfaction with care in a midwifery unit and an obstetric unit: a randomized controlled trial of low-risk women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):143.
- Biro MA, Waldenstrom U, Pannifex JH. Team midwifery care in a tertiary level obstetric service: a randomized controlled trial. *Birth* 2000;27(3):168-73.
- Bodner-Adler B, Kimberger O, Griebaum J, *et al.* A ten-year study of midwife-led care at an Austrian tertiary care center: a retrospective analysis with special consideration of perineal trauma. *BMC pregnancy and childbirth*, 2017;17(1):357.
- Bodner-Adler B, Bodner K, Kimberger O, *et al.* Influence of the birth attendant on maternal and neonatal outcomes during normal vaginal delivery: A comparison between midwife and physician management. *Wien Klin Wochenschr*. 2004;116:379–384.

- Brocklehurst P, Hardy P, Hollowell J, *et al.* Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low-risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ* (Clinical research ed.). 2011;343:d7400.
- Browne M, Jacobs M, Lahiff M, *et al.* Perineal injury in nulliparous women giving birth at a community hospital: reduced risk in births attended by certified nurse-midwives. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2010; 55(3):243–249.
- Burns EE, Boulton MG, Cluett E, *et al.* Characteristics, interventions, and outcomes of women who used a birthing pool: a prospective observational study. *Birth* (Berkeley, Calif.) 2012;39(3):192–202.
- Carlson NS, Corwin EJ, Hernandez TL, *et al.* Association between provider type and cesarean birth in healthy nulliparous laboring women: A retrospective cohort study. *Birth* (Berkeley, Calif.). 2018;45(2):159–168.
- Davis D, Baddock S, Pairman S, *et al.* Risk of severe postpartum hemorrhage in low-risk childbearing women in new zealand: exploring the effect of place of birth and comparing third stage management of labor. *Birth*. 2012;39(2):98–105.
- Davis, D.; Baddock, S.; Pairman, S, *et al.* Planned place of birth in New Zealand: Does it affect mode of birth and intervention rates among low-risk women? *Birth* 2011;38:111–119.
- de Jonge A, Mesman JA, Manniën J, *et al.* Severe adverse maternal outcomes among women in midwife-led versus obstetrician-led care at the onset of labour in the Netherlands: a nationwide cohort study. *PloS One*. 2015;10(5), e0126266.
- Eide BI, Nilsen AB, Rasmussen S. Births in two different delivery units in the same clinic--a prospective study of healthy primiparous women. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2009;9:25.
- Fernandez Turienzo C, Bick D, Briley AL, Bollard M, Coxon K, Cross P, *et al.* Midwifery continuity of care versus standard maternity care for women at increased risk of preterm birth: a hybrid implementation - effectiveness, randomised controlled pilot trial in the UK. *PLOS Medicine*. 2020;17(10):e1003350.
- Flint C, Poulengeris P, Grant AM. The “Know your midwife” scheme - a randomised trial of continuity of care by a team of midwives. *Midwifery* 1989;5:11-6.
- Gaudineau A, Sauleau EA, Nisand I, *et al.* Obstetric and neonatal outcomes in a home-like birth centre: a case-control study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2013;287(2):211–216.
- Gottvall K, Waldenström U, Tingstig C, *et al.* In-hospital birth center with the same medical guidelines as standard care: a comparative study of obstetric interventions and outcomes. *Birth* (Berkeley, Calif.). 2011;38(2):120–128.
- Gu C, Wu X, Ding Y, Zhu X, Zhang Z. The effectiveness of a Chinese midwives’ antenatal clinic service on childbirth outcomes for primipare: a randomised controlled trial. *International Journal of Nursing Studies* 2013;50(12):1689-97.
- Harvey S, Jarrell J, Brant R, Stainton C, Rach D. A randomized, controlled trial of nurse-midwifery care. *Birth* 1996;23:128-35.
- Hicks C, Spurgeon P, Barwell F. Changing childbirth: a pilot project. *Journal of Advanced Nursing* 2003;42(6):617-28.
- Hiraizumi Y, Suzuki S. Perinatal outcomes of low-risk planned home and hospital births under midwife-led care in Japan. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2013;39(11):1500–1504.
- Homer C, Davis G, Brodie P, Sheehan A, Barclay L, Wills J, *et al.* Collaboration in maternity care: a randomised controlled trial comparing community-based continuity of care with standard hospital care. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;108:16-22

■ Appendice SNLG 1/2025 Pt. 2

- Homer CS, Thornton C, Scarf VL, Ellwood DA, Oats JJ, Foureur MJ, Sibbritt D, McLachlan HL, Forster DA, Dahlen HG. Birthplace in New South Wales, Australia: an analysis of perinatal outcomes using routinely collected data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Jun 14;14:206.
- Hua J, Zhu L, Du L, Li Y, Wu Z, Wo D, Du W. Effects of midwife-led maternity services on postpartum wellbeing and clinical outcomes in primiparous women under China's one-child policy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Aug 13;18(1):329.
- Iida M, Horiuchi S, Nagamori K. A comparison of midwife-led care versus obstetrician-led care for low-risk women in Japan. *Women Birth*. 2014 Sep;27(3):202-7.
- Isaline G, Marie-Christine C, Rudy VT, Caroline D, Yvon E. An exploratory cost-effectiveness analysis: Comparison between a midwife-led birth unit and a standard obstetric unit within the same hospital in Belgium. *Midwifery*. 2019 Aug;75:117-126.
- Kenny P, Brodie P, Eckerman S, Hall J. Final Report. Westmead Hospital Team Midwifery Project Evaluation. Sydney: University of Sydney, 1994.
- Koto PS, Fahey J, Meier D, LeDrew M, Loring S. Relative effectiveness and cost-effectiveness of the midwifery-led care in Nova Scotia, Canada: A retrospective, cohort study. *Midwifery*. 2019 Oct;77:144-154.
- Maassen MS, Hendrix MJ, Van Vugt HC, Veersema S, Smits F, Nijhuis JG. Operative deliveries in low-risk pregnancies in The Netherlands: primary versus secondary care. *Birth*. 2008 Dec;35(4):277-82.
- MacVicar J, Dobbie G, Owen-Johnstone L, Jagger C, Hopkins M, Kennedy J. Simulated home delivery in hospital: a randomised controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993;100:316-23.
- Marks MN, Siddle K, Warwick C. Can we prevent postnatal depression? A randomized controlled trial to assess the effect of continuity of midwifery care on rates of postnatal depression in high-risk women. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2003;13:119-27.
- Martin-Arribas A, Escuriet R, Borràs-Santos A, Vila-Candel R, González-Blázquez C. A comparison between midwifery and obstetric care at birth in Spain: Across-sectional study of perinatal outcomes. *Int J Nurs Stud*. 2022 Feb;126:104129.
- McLachlan HL, Forster DA, Davey MA, Farrell T, Gold L, Biro MA, *et al*. Effects of continuity of care by a primary midwife (caseload midwifery) on caesarean section rates in women of low obstetric risk: the COSMOS randomised controlled trial. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;119(12):1483-92.
- Merz WM, Tascon-Padron L, Puth MT, Heep A, Tietjen SL, Schmid M, Gembruch U. Maternal and neonatal outcome of births planned in alongside midwifery units: a cohort study from a tertiary center in Germany. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 May 6;20(1):267.
- North Staffordshire Changing Childbirth Research Team. A randomised study of midwifery caseload care and traditional 'shared-care'. *Midwifery* 2000;16:295-302.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Overgaard C, Møller AM, Fenger-Grøn M, Knudsen LB, Sandall J. Freestanding midwifery unit versus obstetric unit: a matched cohort study of outcomes in low-risk women. *BMJ Open*. 2011 Jan 1;1(2):e000262.
- Palau-Costafreda R, García Gumiel S, Eles Velasco A, Jansana-Riera A, Orus-Covisa L, Hermida González J, Algarra Ramos M, Canet-Vélez O, Obregón Gutiérrez N, Escuriet R. The first alongside midwifery unit in Spain: A retrospective cohort study of maternal and neonatal outcomes. *Birth*. 2023 Dec;50(4):1057-1067.

- Pelak H, Dahlen HG, Keedle H. A content analysis of women's experiences of different models of maternity care: the Birth Experience Study (BES). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Dec 15;23(1):864.
- Pérez-Martínez E, Sebastián-Viana T, Velasco-Vázquez D, Del Gallego-Lastra R. Postpartum complications in women attended by midwives instead of obstetricians. *Midwifery*. 2019 Aug;75:80-88.
- Poškienė I, Vanagas G, Kirkilytė A, Nadišauskienė RJ. Comparison of vaginal birth outcomes in midwifery-led versus physician-led setting: A propensity score-matched analysis. *Open Med (Wars)*. 2021 Oct 15;16(1):1537-1543.
- Prelec A, Verdenik I, Poat A. A comparison of frequency of medical interventions and birth outcomes between the midwife led unit and the obstetric unit in low-risk primiparous women. *Slov. Nurs. Rev*. 2014;48:166–176.
- Rana TG, Rajopadhyaya R, Bajracharya B, Karmacharya M, Osrin D. Comparison of midwifery-led and consultant-led maternity care for low-risk deliveries in Nepal. *Health Policy Plan*. 2003 Sep;18(3):330-7.
- Ryan M, Roberts C. A retrospective cohort study comparing the clinical outcomes of a birth centre and labour ward in the same hospital. *Aust. Midwifery* 2005;18:17–21.
- Rowley MJ, Hensley MJ, Brinsmead MW, Wlodarczyk JH. Continuity of care by a midwife team vs routine care during pregnancy and birth: a randomised trial. *Medical Journal of Australia* 1995;163:289-93.
- Sandall J, Fernandez Turienzo C, Devane D, Soltani H, Gillespie P, Gates S, Jones LV, Shennan AH, Rayment-Jones H. Midwife continuity of care models versus other models of care for childbearing women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Apr 10;4(4):CD004667.
- Schroeder L, Patel N, Keeler M, Rocca-Ihenacho L, Macfarlane AJ. The economic costs of intrapartum care in Tower Hamlets: A comparison between the cost of birth in a freestanding midwifery unit and hospital for women at low risk of obstetric complications. *Midwifery*. 2017 Feb;45:28-35.
- Sorbara C, Ray JG, Darling EK, Chung H, Podolsky S, Stukel TA. Postpartum Emergency Department use following midwifery-model *vs.* obstetrics-model care. *JAMA Netw Open*. 2024 Apr 1;7(4):e248676.
- Souter V, Nethery E, Kopas ML, Wurz H, Sitcov K, Caughey AB. Comparison of midwifery and obstetric care in low-risk hospital births. *Obstet Gynecol*. 2019 Nov;134(5):1056-1065.
- Sriram S, Almutairi FM, Albadrani M. Midwife-led versus obstetrician-led perinatal care for low-risk pregnancy: a systematic review and meta-analysis of 1.4 million pregnancies. *J Clin Med*. 2024 Nov 5;13(22):6629.
- Stoll K, Titoria R, Turner M, Jones A, Butska L. Perinatal outcomes of midwife-led care, stratified by medical risk: a retrospective cohort study from British Columbia (2008-2018). *CMAJ*. 2023 Feb 27;195(8):E292-E299.
- Suzuki S, Satomi M, Miyake H. Referrals during labor in midwifery care. *J Nippon Med Sch*. 2009 Aug;76(4):226-8.
- Symon A, McFadden A, White M, Fraser K, Cummins A. Using the Quality Maternal and Newborn Care Framework to evaluate women's experiences of different models of care: A qualitative study. *Midwifery*. 2019 Jun;73:26-34.
- Thiessen K, Nickel N, Prior HJ, Banerjee A, Morris M, Robinson K. Maternity outcomes in Manitoba women: a comparison between midwifery-led care and physician-led care at birth. *Birth*. 2016 Jun;43(2):108-15.
- Tietjen SL, Schmitz MT, Heep A, Kocks A, Gerzen L, Schmid M, Gembruch U, Merz WM. Model of care and chance of spontaneous vaginal birth: a prospective, multicenter matched-pair analysis from North Rhine-Westphalia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Dec 30;21(1):849.

■ Appendice SNLG 1/2025 Pt. 2

- Thornton P, McFarlin BL, Park C, Rankin K, Schorn M, Finnegan L, Stapleton S. Cesarean outcomes in US birth centers and collaborating hospitals: a cohort comparison. *J Midwifery Womens Health*. 2017 Jan;62(1):40-48.
- Tracy K, Hartz L, Tracy B, Allen J, Forti A, Hall B, *et al*. Caseload midwifery care versus standard maternity care for women of any risk: M@NGO, a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382(9906):1723-32.
- Tracy SK, Welsh A, Hall B, Hartz D, Lainchbury A, Bisits A, White J, Tracy MB. Caseload midwifery compared to standard or private obstetric care for first time mothers in a public teaching hospital in Australia: a cross sectional study of cost and birth outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Jan 24;14:46.
- Turnbull D, Holmes A, Shields N, Cheyne H, Twaddle S, Gilmour WH, McGinley M, Reid M, Johnstone I, Geer I, McIlwaine G, Lunan CB. Randomised, controlled trial of efficacy of midwife-managed care. *Lancet*. 1996 Jul 27;348(9022):213-8.
- Voon ST, Lay JTS, San WTW, Shorey S, Lin SKS. Comparison of midwife-led care and obstetrician-led care on maternal and neonatal outcomes in Singapore: A retrospective cohort study. *Midwifery*. 2017 Oct;53:71-79.
- Waldenstrom U, McLachlan H, Forster D, Brennecke S, Brown S. Team midwife care: maternal and infant outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001;41(3):257-64.
- Walters D, Gupta A, Nam AE, Lake J, Martino F, Coyte PC. A Cost-Effectiveness analysis of low-risk deliveries: a comparison of midwives, family physicians and obstetricians. *Health Policy*. 2015 Aug;11(1):61-75.
- Welffens K, Derisbourg S, Costa E, Englert Y, Pintiaux A, Warnimont M, Kirkpatrick C, Buekens P, Daelemans C. The “Cocoon,” first alongside midwifery-led unit within a Belgian hospital: Comparison of the maternal and neonatal outcomes with the standard obstetric unit over 2 years. *Birth*. 2020 Mar;47(1):115-122.
- Wiegerinck MMJ, van der Goes BY, Ravelli ACJ, van der Post JAM, Buist FCD, Tamminga P, Mol BW. Intrapartum and neonatal mortality among low-risk women in midwife-led versus obstetrician-led care in the Amsterdam region of the Netherlands: a propensity score matched study. *BMJ Open*. 2018 Jan 5;8(1):e018845.
- Wiegerinck MMJ, Eskes M, van der Post JAM, Mol BW, Ravelli ACJ. Intrapartum and neonatal mortality in low-risk term women in midwife-led care and obstetrician-led care at the onset of labor: A national matched cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Apr;99(4):546-554.

Continuità dell'assistenza

Quesito Qual è l'efficacia della continuità dell'assistenza?	
Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	No
Studi inclusi*	2: Sandall <i>et al.</i> , 2024, Lundborg <i>et al.</i> , 2025
Tipologia studi inclusi	1 Revisione sistematica di RCT 1 Studio di coorte

*Studi selezionati dalla revisione sistematica al quesito su qual è l'efficacia della continuità dell'assistenza.

Descrizione narrativa delle prove

Le prove a sostegno della raccomandazione sono derivate (1) da una revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati (RCT) che hanno confrontato l'offerta della continuità assistenziale, per tutto il percorso nascita, da parte delle ostetriche (*midwife-led care*) con altri modelli di assistenza, forniti da professionisti sanitari diversi, come l'assistenza offerta da medici ginecologi-ostetrici (*obstetrician-led care*) o quella condivisa da più figure professionali (*shared-led care*) (Sandall *et al.*, 2024) e (2) da uno studio di coorte che ha confrontato l'assistenza prenatale standard erogata da un minimo di due ostetriche diverse *vs.* la continuità assistenziale erogata attraverso l'assegnazione a uno di 4 team di ostetriche.

La revisione sistematica ha incluso 17 RCT (n. 18.532 donne) (Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1996; Birò *et al.*, 2000; North Staffordshire Changing Childbirth Research Team, 2000; Waldenström *et al.*, 2000; Homer *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Gu *et al.*, 2013; Tracy *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020). Gli RCT inclusi sono stati condotti in Australia (n. 7: Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Birò *et al.*, 2000; Waldenström *et al.*, 2000; Homer *et al.*, 2001; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013), Canada (n. 1: Harvey *et al.*, 1996), Cina (n. 1: Gu *et al.*, 2013), Irlanda (n. 1: Begley *et al.*, 2011) e Regno Unito (n. 7: Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Turnbull *et al.*, 1996; North Staffordshire Changing Childbirth Research Team, 2000; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020).

Diversi i modelli di continuità assistenziale confrontati: 5 RCT la continuità dell'assistenza da parte di una sola ostetrica (*caseload model of care*) (Turnbull *et al.*, 1996; North Staffordshire Changing Childbirth Research Team, 2000; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020); 12 RCT la continuità dell'assistenza da parte di team di ostetriche che condividevano la presa in carico (*team model of care*) (Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1996; Birò *et al.*, 2000; Waldenström *et al.*, 2000; Homer *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; Gu *et al.*, 2013) *vs.* altri modelli. La composizione e il *modus operandi* dei *team* variava tra i diversi studi, con livelli di continuità (misurata dalla percentuale di donne assistite da un professionista sanitario conosciuto) compresi tra 63% e 98% nei modelli di continuità assistenziale ostetrica e tra 0,3% e 21% in altri modelli di assistenza.

10 studi hanno confrontato un modello di continuità delle cure a conduzione ostetrica (*midwife-led care*) con un modello di cura condiviso da più figure professionali (*shared-led care*) (Flint *et al.*, 1989; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Birò *et al.*, 2000; North Staffordshire Changing Childbirth Research Team, 2000; Homer *et al.*, 2001; Marks *et al.*, 2003; Hicks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020); 4 studi hanno confrontato un modello di continuità delle cure a conduzione ostetrica con modelli di cura condotti da medici ginecologi-ostetrici (*obstetrician-led care*) (MacVicar *et al.*, 1993; Turnbull *et al.*, 1996; Harvey *et al.*, 1996; Gu *et al.*, 2013); 3 studi hanno confrontato un modello di continuità delle cure a conduzione ostetrica con varie altri modelli, tra cui *shared-led care* e *obstetrician-led care* (Waldenström *et al.*, 2000; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013).

In 2 studi l'assistenza è stata fornita in gravidanza e durante il travaglio e il parto (MacVicar *et al.*, 1993; Gu *et al.*, 2013); per tutti gli altri studi l'assistenza è stata fornita anche in puerperio.

Le donne sono state classificate come a *basso rischio* di complicazioni in 9 studi (Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1996; Waldenström *et al.*, 2000; Hicks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Gu *et al.*, 2013), come a *basso e alto rischio* in 7 studi (Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Birò *et al.*, 2000; North Staffordshire Changing Childbirth Research Team, 2000; Homer *et al.*, 2001; Marks *et al.*, 2003; Tracy *et al.*, 2013) e ad *alto rischio di parto pretermine* in uno studio (Fernandez Turienzo *et al.*, 2020).

La maggioranza degli studi inclusi ha preso in considerazione solo parti in ambito ospedaliero, cinque studi hanno compreso centri nascita a conduzione ostetrica collocati all'interno di una struttura ospedaliera (*alongside birth centre*) e solo uno il parto a domicilio; i risultati potrebbero quindi non essere applicabili ad ambienti al di fuori dell'ospedale, in particolare al parto a domicilio (Flint *et al.*, 1989; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1996; Birò *et al.*, 2000; North Staffordshire Changing Childbirth Research Team, 2000; Waldenström *et al.*, 2000; Homer *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020).

Le donne partecipanti hanno ricevuto assistenza pre-, intra- e in puerperio in 15 studi (Flint *et al.*, 1989; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1996; Birò *et al.*, 2000; North Staffordshire Changing Childbirth Research Team, 2000; Waldenström *et al.*, 2000; Homer *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Tracy *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020) e assistenza prenatale e intrapartum in due studi (MacVicar *et al.*, 1993; Gu *et al.*, 2013).

I modelli di assistenza alle donne in gravidanza a conduzione ostetrica erano erogati in ambito ospedaliero in 5 studi (MacVicar *et al.*, 1993; Rowley *et al.*, 1995; Birò *et al.*, 2000; Waldenström *et al.*, 2000; Gu *et al.*, 2013) oppure prevedevano assistenza prenatale erogata in strutture territoriali di comunità e assistenza intrapartum e postnatale in ambito ospedaliero (Homer *et al.*, 2001); un'assistenza prenatale e in puerperio erogata in strutture territoriali di comunità con assistenza intrapartum in ambito ospedaliero (Turnbull *et al.*, 1996; North Staffordshire Changing Childbirth Research Team, 2000; Hicks *et al.*, 2003; Tracy *et al.*, 2013); un'assistenza prenatale e postnatale erogata in ambito ospedaliero e in strutture territoriali di comunità con assistenza intrapartum in ambito ospedaliero (Fernandez Turienzo *et al.*, 2020); un'assistenza postnatale erogata in strutture territoriali di comunità con assistenza ante- e intrapartum in ambito ospedaliero (Flint *et al.*, 1989; Kenny *et al.*, 1994; Harvey *et al.*, 1996; Marks *et al.*, 2003; McLachlan *et al.*, 2012).

Quattro studi hanno offerto assistenza intrapartum in centri nascita a conduzione ostetrica all'interno di una struttura ospedaliera (*alongside birth centre*) a tutte le donne dello studio (Waldenström *et al.*, 2000) o solo a quelle che ricevevano una continuità dell'assistenza ostetrica (MacVicar *et al.*, 1993; Turnbull *et al.*, 1996; Begley *et al.*, 2011). Uno studio ha offerto assistenza intrapartum in un *alongside birth centre* e a domicilio a tutte le donne secondo le linee guida locali (Fernandez Turienzo *et al.*, 2020).

Parto vaginale spontaneo

Prove di moderata qualità provenienti da 15 RCT (n. 17.864) hanno mostrato tassi di parto vaginale spontaneo superiori nei modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica rispetto ad altri modelli di assistenza: 66% nelle donne assegnate ad altri modelli di assistenza, 70% delle donne assegnate alla continuità dell'assistenza a conduzione ostetrica; una differenza statisticamente significativa (rischio relativo RR 1,05; IC95% 1,03-1,07), ma di limitata rilevanza clinica. La stima dell'effetto si mantiene positiva anche dopo stratificazione per classi di rischio; l'analisi dei sottogruppi per i quali sono disponibili dati rileva differenze o interazioni non significative, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 0,05$, $df = 1$ ($p = 0,82$), $I^2 = 0\%$). Fra le donne classificate come basso rischio ostetrico, quelle assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica hanno mostrato tassi di parto vaginale spontaneo superiori, in misura statisticamente significativa, rispetto ad altri modelli di assistenza (8 RCT; n. 10.983; RR 1,06; IC95% 1,02-1,09). Anche le donne classificate come rischio ostetrico misto (inteso come la presenza di fattori di rischio ostetrici e/o medici) e assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica hanno mostrato tassi di parto vaginale spontaneo superiori, in misura statisticamente significativa, rispetto ad altri modelli di assistenza (7 RCT; n. 6.881; RR 1,05; IC95% 1,02-1,09) (Sandall *et al.*, 2024).

Taglio cesareo

Prove di moderata qualità provenienti da 16 RCT (n. 18.037) hanno mostrato tassi di taglio cesareo inferiori nei modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica rispetto ad altri modelli di assistenza: tasso di taglio cesareo del 15% nelle donne assegnate alla continuità dell'assistenza a conduzione ostetrica, 16% nelle donne assegnate ad altri modelli di assistenza; una differenza statisticamente significativa (RR 0,91; IC95% 0,84-0,99), ma clinicamente irrilevante.

L'analisi dei sottogruppi per i quali sono disponibili dati rileva differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 0,47$, $df = 1$ ($p = 0,49$), $I^2 = 0\%$). Fra le donne classificate come basso rischio ostetrico e tra quelle classificate come rischio ostetrico misto (inteso come la presenza di fattori di rischio ostetrici e/o medici), i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica, rispetto ad altri modelli assistenziali, non hanno mostrato effetto, in misura statisticamente significativa, sul tasso di taglio cesareo (rispettivamente: 9 RCT; n. 11.156; RR 0,88; IC95% 0,76-1,03; 7 RCT; n. 6.881; RR 0,94; IC95% 0,85-1,04). Le informazioni disponibili non hanno consentito di accertare se le donne assegnate alla continuità assistenziale a conduzione ostetrica abbiano avuto meno tagli cesarei a causa della riduzione del numero di tagli cesarei elettivi o d'urgenza (Sandall *et al.*, 2024).

Parto vaginale operativo

Prove di moderata qualità derivanti da 14 RCT (n. 17.769) mostrano che, rispetto ad altri modelli assistenziali, i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica riducono, in misura

statisticamente significativa, ma di limitata rilevanza clinica, il tasso di parto vaginale operativo (RR 0,89, IC95% 0,83-0,96; $I^2 = 0\%$), con una frequenza pari a circa il 14% in coloro che sono state assegnate ad altri modelli di assistenza e a circa il 13% (dal 12% al 14%) in coloro che sono state assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica.

Perineo integro

Prove di qualità moderate derivanti da 12 RCT (n. 14.268) mostrano tassi di perineo intatto pari circa il 31% (con un intervallo tra il 29% e il 33%) con la continuità dell'assistenza a conduzione ostetrica e pari a circa il 29% con altri modelli di assistenza, una differenza statisticamente non significativa (RR 1,05; IC95% 0,98-1,12; $I^2 = 40\%$). L'analisi dei sottogruppi per i quali sono disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 2,16$, $df = 1$ ($p = 0,14$), $I^2 = 53,8\%$).

Episiotomia

Prove di bassa qualità derivanti da 15 RCT (n. 17.839) mostrano che, rispetto ad altri modelli assistenziali, i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica riducono, in misura statisticamente significativa, l'episiotomia (RR 0,83; IC95% 0,77-0,91; $I^2 = 44\%$), con tassi pari a circa il 23% in coloro che sono state assegnate ad altri modelli di assistenza e a circa il 19% (dal 17% al 21%) in coloro che sono state assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica.

Lacerazioni vagino-perineali di 3° e 4° grado

Prove di qualità molto bassa derivanti da 7 RCT (n. 9.437) mostrano che, rispetto ad altri modelli assistenziali, i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica non hanno effetto, in misura statisticamente significativa, sulle lacerazioni vagino-perineali di 3° o 4° grado (RR 1,10, IC95% 0,81-1,49; $I^2 = 0\%$)

Emorragia post partum

Prove di qualità moderata derivanti da 11 RCT (n. 14.407) mostrano che, rispetto ad altri modelli assistenziali, i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica non hanno effetto, in misura statisticamente significativa, sulla emorragia post partum (RR 0,92, IC95% 0,82-1,03; $I^2 = 0\%$), con tassi assoluti di circa il 9% con altri modelli di assistenza e di circa l'8% (con un range tra il 7% e il 9%) in coloro che sono state assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica.

Analgesia loco-regionale

Prove di qualità molto basse derivanti da 15 RCT (n. 1.775) mostrano che, rispetto ad altri modelli assistenziali, i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica riducono, in misura statisticamente significativa, il ricorso ad analgesia loco-regionale durante il travaglio di parto (RR 0,85; IC95% 0,79-0,92; $I^2 = 51\%$). L'analisi dei sottogruppi per i quali sono disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 2,16$, $df = 1$ ($p = 0,14$), $I^2 = 53,8\%$): tassi di analgesia loco-regionale non differenti in misura statisticamente significativa fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico, (8 RCT; n. 10.873; RR 0,81; IC95% 0,72-0,91) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (7 RCT; n. 6.881; RR 0,91; IC95% 0,83-0,99) (Sandall *et al.*, 2024).

Induzione del travaglio di parto

Prove di bassa qualità derivanti da 14 RCT (n. 17.666) mostrano che, rispetto ad altri modelli assistenziali, i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica esercitano un effetto minimo o nullo sulle probabilità di induzione del travaglio (RR 0,92; IC95% 0,85-1,00; $I^2 = 41\%$), con tassi assoluti di circa il 22% nelle donne assegnate ad altri modelli assistenziali e di circa il 21% (con un range tra il 19% e il 22%) nelle donne assegnate alla continuità dell'assistenza a conduzione ostetrica (Sandall *et al.*, 2024).

Parto pretermine (< 37+0 w)

Prove di bassa qualità (10 RCT, n. 13.850) mostrano che, rispetto ad altri modelli assistenziali, i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica non hanno effetto sulla probabilità di parto pretermine (<37+0 settimane di età gestazionale) (RR 0,95; IC95% 0,78-1,16; $I^2 = 45\%$). Il rischio assoluto di parto pretermine rimane simile in entrambi i modelli di assistenza, stimato intorno al 6%, con un possibile intervallo tra il 5% e il 7% per il gruppo continuità dell'assistenza a conduzione ostetrica. L'analisi dei sottogruppi per i quali erano disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 0,11$, $df = 1$ ($p = 0,74$), $I^2 = 0\%$): tassi di parti pretermine non differenti in misura statisticamente significativa fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico (5 RCT; n. 9.625; RR 0,99; IC95% 0,73-1,36) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (5 RCT; n. 4.225; RR 0,92; IC95% 0,69-1,24) (Sandall *et al.*, 2024).

Lo studio di coorte condotto in Svezia (n. 2.971), non incluso in Sandall *et al.* (2024), ha confrontato l'assistenza prenatale standard (n. 2.213) erogata da un minimo di due ostetriche diverse, con la possibilità di effettuare consulenze specialistiche in ospedale in caso di complicazioni, *vs.* la continuità assistenziale (n. 758) erogata attraverso l'assegnazione a uno di 4 team, costituiti da 4 ostetriche ciascuno, che offrivano visite domiciliari all'inizio del travaglio e nel periodo postnatale e consulenze su chiamata 24 ore su 24. In questa coorte, le donne assegnate al modello di continuità assistenziale hanno mostrato, in misura statisticamente significativa, una maggiore probabilità di parto spontaneo (RR 1,06; IC95% 1,02-1,10), una minore probabilità di taglio cesareo senza indicazione medica (RR 0,24; IC95% 0,11-0,51) e un rischio ridotto di parto pretermine (RR 0,51; IC95% 0,32-0,82). Dopo stratificazione per modalità di insorgenza del travaglio, spontaneo oppure induzione medica, la diminuzione del rischio è risultata limitata ai parti pretermine con insorgenza spontanea del travaglio (RR 0,42; IC95% 0,25-0,71), senza effetto sui parti pretermine a seguito di induzione medica del travaglio (RR 0,82; IC95% 0,24-2,85) (Lundborg *et al.*, 2025).

Punteggio di Apgar ≤ 5 al quinto minuto

Prove di qualità molto bassa derivanti da 13 RCT (n. 12.806) indicano che la continuità dell'assistenza ostetrica ha un effetto minimo o nullo sulle probabilità di avere un punteggio di Apgar ≤5 al quinto minuto dalla nascita (RR 0,95; IC95% 0,72-1,24; $I^2 = 22\%$).

Mortalità in utero e neonatale (>24+0 settimane)

Prove di qualità molto bassa derivate da 10 RCT (n. 14.718) hanno rilevato un rischio di mortalità neonatale (morte di un bambino nato vivo a qualsiasi epoca gestazionale e morto entro 28 giorni dalla nascita) non differente in misura statisticamente significativa tra i gruppi (RR 0,85; IC95% 0,43-1,71; $I^2 = 0\%$). L'analisi dei sottogruppi per i quali erano disponibili dati rivela differenze o

■ Appendice SNLG 1/2025 Pt. 2

interazioni non significative tra i sottogruppi, indicando un effetto coerente ($\chi^2 = 0,10$, $df = 1$ ($P = 0,76$), $I^2 = 0\%$): tassi di mortalità neonatale non differenti in misura statisticamente significativa fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico (6 RCT; n. 10.692; RR 0,89; IC95% 0,41-1,92) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (4 RCT; n. 4.026; RR 0,64; IC95% 0,09-4,39) (Sandall *et al.*, 2024).

Prove di qualità molto bassa derivate da 12 RCT (n. 16.122) hanno mostrato che i modelli di continuità assistenziale, rispetto ad altri modelli di assistenza ostetrica, non hanno effetto sulla probabilità di avere una morte fetale (RR 1,24; IC95% 0,73-2,13; $I^2 = 0\%$). L'analisi dei sottogruppi per i quali erano disponibili dati rivela differenze o interazioni non significative ($\chi^2 = 0,13$, $df = 1$ ($P = 0,72$), $I^2 = 0\%$): tassi di natimortalità non differenti in misura statisticamente significativa fra il gruppo intervento e gruppo controllo sono stati osservati sia fra le donne classificate come basso rischio ostetrico (6 RCT; n. 10.692; RR 1,15; IC95% 0,58-2,28) che fra le donne classificate come rischio ostetrico misto (6 RCT; n. 5.430; RR 1,41; IC95% 0,59-3,36) (Sandall *et al.*, 2024).

Allattamento al seno

Prove di bassa qualità (8 RCT, n. 8.575) hanno mostrato che i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica, rispetto ad altri modelli, non hanno effetto sulla probabilità di iniziare precocemente un allattamento al seno, valutato immediatamente dopo il parto e fino ai primi giorni di puerperio (RR 1,06; IC95% 1,00-1,12; $I^2 = 87\%$), con tassi assoluti di circa il 69% con altri modelli di assistenza e di circa il 73% (con un range tra il 69% e il 78%) nelle donne assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica (Sandall *et al.*, 2024).

Neonati con basso peso alla nascita (<2500 g)

Prove di bassa qualità (8 RCT, n. 12.420) hanno mostrato che i modelli di continuità assistenziale a conduzione ostetrica, rispetto ad altri modelli, non hanno effetto sulla probabilità di avere un bambino di basso peso alla nascita, definito come <2.500 g (RR 0,92; IC95% 0,79-1,08; $I^2 = 0\%$), con tassi assoluti pari a circa il 5% con altri modelli assistenziali e 5% (con un range tra il 4% e il 6%) nelle donne assegnate alla continuità dell'assistenza ostetrica (Sandall *et al.*, 2024).

Esperienza e soddisfazione materna

La revisione sistematica (Sandall *et al.*, 2024) presenta una sintesi narrativa di 15 RCT su esperienza e/o soddisfazione materna (Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Kenny *et al.*, 1994; Rowley *et al.*, 1995; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1996; Birò *et al.*, 2000; Waldenström *et al.*, 2000; Homer *et al.*, 2001; Hicks *et al.*, 2003; Marks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Gu *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020). 10 RCT hanno riportato la soddisfazione (Flint *et al.*, 1989; MacVicar *et al.*, 1993; Kenny *et al.*, 1994; Harvey *et al.*, 1996; Turnbull *et al.*, 1996; Birò *et al.*, 2000; Waldenström *et al.*, 2000; Hicks *et al.*, 2003; Begley *et al.*, 2011; Tracy *et al.*, 2013), 3 RCT hanno riportato le esperienze delle donne (Homer *et al.*, 2001; Tracy *et al.*, 2013; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020), 1 RCT ha riportato le esperienze delle donne all'interno delle quali la soddisfazione era una componente (McLachlan *et al.*, 2012) e 2 RCT hanno riportato lo stato psicologico delle donne e la soddisfazione (Marks *et al.*, 2003; Gu *et al.*, 2013).

Gli esiti riportati negli studi inclusi comprendevano la soddisfazione delle madri per i diversi ambiti dell'assistenza prenatale, intrapartum e postnatale, ossia la sede/località dell'assistenza, il numero di visite, il professionista sanitario che le ha seguite e la relazione, la continuità dell'assistenza e l'accesso all'assistenza, le scelte fatte, l'informazione e il processo decisionale, la disponibilità di interpreti, la conoscenza e la preparazione al travaglio e al parto, il monitoraggio fetale, la gestione del dolore, il controllo durante il parto, gli atteggiamenti e i comportamenti del personale sanitario, il supporto e la durata della degenza postnatale.

Le donne che hanno sperimentato la continuità dell'assistenza ostetrica hanno riportato esperienze più positive, tra cui la soddisfazione per il luogo di cura, il numero di visite, il rapporto con l'operatore sanitario, le scelte e il processo decisionale. Nel complesso, le donne a cui è stata assegnata la continuità "hanno mostrato livelli più elevati e migliori esperienze in misura di fiducia, sicurezza, qualità dell'assistenza, supporto, legame e salute fisica postnatale". Le donne che godono di continuità assistenziale possono avere "un maggiore orientamento al percorso, un migliore coordinamento nelle cure, una maggiore *advocacy*, un follow-up tempestivo per i risultati dei test e una maggiore aderenza ai trattamenti".

Altri esiti

In nessuno dei 3 RCT (n. 4.282) che hanno valutato la mortalità materna in gravidanza o entro 42 giorni dal termine della gravidanza (Begley *et al.*, 2011; McLachlan *et al.*, 2012; Fernandez Turienzo *et al.*, 2020) sono stati registrati casi di morte materna. La mancanza di eventi impedisce di calcolare un rapporto di rischio.

Nessuno degli studi inclusi in Sandall *et al.* (2024) ha compreso gli esiti riammissione neonatale entro 28 giorni e neonato con peso alla nascita ≥ 4.000 g. Molti degli studi hanno escluso donne ad alto rischio o socialmente svantaggiate e i risultati della revisione sistematica non possono essere inferiti a questi sottogruppi.

Bibliografia

- Balk EM, Konnyu KJ, Cao W, *et al.* Schedule of Visits and Televisits for Routine Antenatal Care: A Systematic Review. Comparative Effectiveness Review No. 257. (Prepared by the Brown Evidence-based Practice Center under Contract No. 75Q80120D00001.) AHRQ Publication No. 22-EHC031. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2022.
- Begley C, Devane D, Clarke M, *et al.* Comparison of midwife-led and consultant-led care of healthy women at low risk of childbirth complications in the Republic of Ireland: a randomised trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 2011;11:85.
- Biró MA, Waldenström U, Pannifex JH. Team midwifery care in a tertiary level obstetric service: a randomized controlled trial. *Birth*. 2000 Sep;27(3):168-73.
- Fernandez Turienzo C, Bick D, Briley AL, Bollard *et al.* Midwifery continuity of care versus standard maternity care for women at increased risk of preterm birth: A hybrid implementation-effectiveness, randomised controlled pilot trial in the UK. *PLoS Med*. 2020 Oct 6;17(10):e1003350.
- Flint C, Poulengeris P, Grant A. The 'Know Your Midwife' scheme--a randomised trial of continuity of care by a team of midwives. *Midwifery*. 1989 Mar;5(1):11-6.
- Gu C, Wu X, Ding Y, *et al.* The effectiveness of a Chinese midwives' antenatal clinic service on childbirth outcomes for primipare: a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2013 Dec;50(12):1689-97.

■ Appendix SNLG 1/2025 Pt. 2

- Harvey S, Jarrell J, Brant R, *et al.* D. A randomized, controlled trial of nurse-midwifery care. *Birth*. 1996 Sep;23(3):128-35.
- Hicks C, Spurgeon P, Barwell F. Changing Childbirth: a pilot project. *J Adv Nurs*. 2003 Jun;42(6):617-28.
- Homer CS, Davis GK, Brodie PM, *et al.* Collaboration in maternity care: a randomised controlled trial comparing community-based continuity of care with standard hospital care. *BJOG*. 2001 Jan;108(1):16-22.
- Lundborg L, Åberg K, Liu X, *et al.* Midwifery Continuity of Care During Pregnancy, Birth, and the Postpartum Period: A Matched Cohort Study. *Birth*. 2025 Mar;52(1):146-156.
- Kenny, P, Brodie, P, Eckermann, S, *et al.* Westmead hospital team midwifery project evaluation, CHERE Project Report No 4. Research Reports 4. 1994. CHERE, University of Technology, Sydney.
- MacVicar J, Dobbie G, Owen-Johnstone L, *et al.* Simulated home delivery in hospital: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Apr;100(4):316-23.
- Marks MN, Siddle K, Warwick C. Can we prevent postnatal depression? A randomized controlled trial to assess the effect of continuity of midwifery care on rates of postnatal depression in high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Feb;13(2):119-27.
- McLachlan HL, Forster DA, Davey MA, *et al.* Effects of continuity of care by a primary midwife (caseload midwifery) on caesarean section rates in women of low obstetric risk: the COSMOS randomised controlled trial. *BJOG*. 2012 Nov;119(12):1483-92.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- North Staffordshire Changing Childbirth Research Team. A randomised study of midwifery caseload care and traditional 'shared-care'. *Midwifery*. 2000 Dec;16(4):295-302.
- Rowley MJ, Hensley MJ, Brinsmead MW *et al.* Continuity of care by a midwife team versus routine care during pregnancy and birth: a randomised trial. *Med J Aust*. 1995 Sep 18;163(6):289-93.
- Sandall J, Fernandez Turienzo C, Devane D, *et al.* Midwife continuity of care models versus other models of care for childbearing women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Apr 10;4(4):CD004667.
- Tracy SK, Hartz DL, Tracy MB, *et al.* Caseload midwifery care versus standard maternity care for women of any risk: M@NGO, a randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Nov 23;382(9906):1723-32.
- Turnbull D, Holmes A, Shields N, *et al.* Randomised, controlled trial of efficacy of midwife-managed care. *Lancet*. 1996 Jul 27;348(9022):213-8.
- Waldenström U, Brown S, McLachlan H, *et al.* Does team midwife care increase satisfaction with antenatal, intrapartum, and postpartum care? A randomized controlled trial. *Birth*. 2000 Sep;27(3):156-67.

Bilanci di salute

Quesito

Con quale frequenza e modalità si devono effettuare le visite prenatali?

Quesito presente in “Antenatal care” (NICE, 2021)	Sì
Strategia di ricerca di “Antenatal care” (NICE, 2021)	Disponibile documento di riferimento con strategia più recente (2022)
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; Balk <i>et al.</i> , 2022
Studi identificati dall’aggiornamento della revisione sistematica	0
Tipologia studi inclusi	-

Descrizione narrativa delle prove

Frequenza e modalità dei BdS sono state considerate sia nella linea guida “Antenatal care” (NICE, 2021) che nella revisione sistematica, pubblicata successivamente, dall’agenzia di salute pubblica degli Stati Uniti *Agency for Healthcare Research and Quality* (Balk *et al.*, 2022).

Studi che hanno valutato la frequenza dei BdS

In “Antenatal care” (NICE, 2021) sono stati inclusi 6 RCT e uno studio osservazionale che hanno valutato il numero di BdS prenatali. Tutti hanno confrontato l’efficacia di un numero ridotto di BdS rispetto ai 13-14 previsti dall’assistenza standard (Binstock *et al.*, 1995; Sikorski *et al.*, 1996; McDuffie *et al.*, 1996; McDuffie *et al.*, 1997; Walker *et al.*, 1997; Butler Tobah *et al.*, 2019; Jewell *et al.*, 2000).

La revisione sistematica di *Agency for Healthcare Research and Quality* (Balk *et al.* 2022) ha incluso 17 studi: 10 hanno confrontato programmi diversi di assistenza prenatale individuale (modello *one to one* con il professionista che effettua i BdS). Di questi, uno ha confrontato 10 BdS strutturati di gruppo della durata di 2 ore con 12 BdS individuali. I 10 studi che hanno confrontato i diversi programmi comprendevano cinque RCT (n. 5.748) e cinque NRCS (*Non Randomized Comparative Study*) (n. 8.987). Uno studio pre-post (Berglund *et al.*, 1998) ha analizzato, in donne in gravidanza a basso rischio, l’assistenza prenatale prima (n. 2.008) e dopo (n. 1.874) l’introduzione di un nuovo programma che prevedeva una riduzione di tre o quattro BdS ostetrici durante la seconda metà della gravidanza rispetto all’assistenza standard che ne prevedeva 14; un RCT (Jewell *et al.*, 2000) ha confrontato un programma di assistenza prenatale flessibile con un numero ≥ 7 BdS (n. 265) rispetto a un programma standard di 14 BdS (n. 279) in una popolazione di gestanti a basso rischio; Uno studio di coorte (Marko *et al.*, 2019) ha confrontato un gruppo di donne in gravidanza a basso rischio (n. 47) alle quali è stata fornita un’applicazione su smartphone per l’assistenza prenatale, con un gruppo di controllo (n. 41) che ha ricevuto l’assistenza prenatale standard. Uno studio di coorte retrospettivo (Partridge *et al.*, 2005) ha confrontato un gruppo di donne in gravidanza (n. 1.710) a cui è stata fornita un’assistenza prenatale con 9 BdS, con un

gruppo di controllo (n. 1.647) che ha ricevuto l'assistenza standard con 13 BdS; un RCT (McDuffie *et al.*, 1996) ha confrontato, in una popolazione di donne in gravidanza a basso rischio, un programma sperimentale di 9 BdS (n. 1.175) rispetto a un programma standard di 14 BdS (n. 1.176) per il quale erano previsti anche BdS aggiuntivi secondo le indicazioni o i desideri delle donne; un RCT (Ross-McGill *et al.*, 2000), in donne a basso rischio nel terzo trimestre di gravidanza (≥ 24 -28 settimane) ha confrontato un programma con un numero ≥ 4 BdS associato ad un monitoraggio della pressione arteriosa a casa (n. 40) con un programma che prevedeva ≥ 10 BdS (n. 40); un RCT (Sikorski *et al.*, 1996) ha confrontato un programma di assistenza prenatale per gravidanza a basso rischio che prevedeva 7 BdS per le donne nullipare e 6 per le pluripare (n. 1.416) rispetto a un programma standard di 14 BdS (n. 1.378); un RCT (Walker *et al.*, 1997) ha confrontato l'assistenza prenatale in donne con gravidanza a basso rischio in un *free-standing Birth Center* con un programma di 8-9 BdS prenatali (n. 43) rispetto ad un programma di 14 BdS prenatali (n. 38); uno studio di coorte retrospettivo (Ward *et al.*, 1999) ha confrontato un programma di 7-8 BdS (n. 734) con un programma di 14 BdS (n. 711); uno studio di coorte retrospettivo (Tandon *et al.*, 2013) ha confrontato un programma di 10 BdS di gruppo (n. 144) con un programma di 10-12 BdS individuali (n. 70) in una popolazione di donne ispaniche.

Sei studi sono stati condotti negli Stati Uniti (McDuffie *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1997; Ward *et al.*, 1999; Tandon *et al.*, 2013; Marko *et al.*, 2019; Partridge *et al.*, 2005), tre in Inghilterra (Sikorski *et al.*, 1996; Jewell *et al.*, 2000; Ross-McGill *et al.*, 2000) e uno in Svezia (Berglund *et al.*, 1998). La maggior parte degli studi includeva principalmente donne non appartenenti a minoranze, con una frequenza di coabitazione con i propri partner compresa fra 85% e 95%. L'età media delle donne variava tra i 24 e i 33 anni. Solo uno studio (Marko *et al.*, 2019) ha riportato l'indice di massa corporea (IMC) delle partecipanti.

Tutti gli studi compresi nella revisione sistematica (Balk *et al.*, 2022) hanno confrontato un'assistenza con un numero di BdS ridotti rispetto al numero definito *standard* di 12-14 BdS raccomandati da *American Academy of Pediatrics* e *American College of Obstetricians and Gynecologists* (AAP-ACOG, 2017). I BdS raccomandati erano programmati uno ogni 4 settimane dall'ottava alla dodicesima settimana, uno ogni 2 settimane dalla settimana 30 alla 36, 1 ogni settimana successivamente. Nei confronti, il numero di BdS variava da 6-7 (a seconda della parità della donna) a 10, programmati nella maggior parte degli studi alle settimane 16, 24, 32, 36, 38 e 40.

Il numero di BdS confrontati tra assistenza standard e assistenza con numero ridotto era variabile nei diversi studi, da un minimo di 4 BdS ad un massimo di 14. In tutti gli studi, è stata data la possibilità alle donne di aggiungere ulteriori BdS, quando ritenuto opportuno. La qualità delle prove per il confronto tra il programma ridotto di BdS e il programma standard variava da molto bassa a moderata, con la maggior parte delle prove di qualità molto bassa.

In due studi (Berglund *et al.*, 1998 e Ross-McGill *et al.*, 2000) condotti in Svezia e in Inghilterra, viene riportato che il professionista sanitario che ha fornito il 100% dell'assistenza prenatale di routine era l'ostetrica.

Due RCT (Sikorski *et al.*, 1996; Jewell *et al.*, 2000) hanno previsto un diverso numero di BdS nel programma ridotto in base alla parità delle donne, garantendo un numero di contatti maggiore per le nullipare. I programmi con numero ridotto di BdS prevedevano un minor numero di contatti durante il terzo trimestre (es. uno ogni 4 settimane invece di ogni 2 settimane). In due studi (Berglund *et al.*, 1998; Jewell *et al.*, 2000), alle donne multipare è stato offerto un BdS in meno rispetto alle donne nullipare.

Un RCT (Butler Tobah *et al.*, 2019) ha confrontato un modello di assistenza prenatale standard che prevedeva 12 BdS in presenza con uno a frequenza ridotta che prevedeva 8 BdS in presenza e 6 appuntamenti virtuali con misurazione della pressione arteriosa a domicilio, test della frequenza cardiaca fetale e possibilità di accesso a una comunità di assistenza prenatale online.

Solo tre studi (McDuffie *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1997; Ward *et al.*, 1999) hanno dettagliato la durata degli incontri, pari a 40-45 minuti per il primo BdS e 10-15 minuti per quelli successivi.

Nessuno degli studi ha valutato in maniera conclusiva se i programmi con un numero di BdS ridotti rispetto allo standard fossero associati a esiti materni e perinatali migliori. Non è stato inoltre possibile valutare una potenziale distorsione da confondimento degli esiti presi in esame, ad esempio legata alla diversità dei servizi sanitari considerati, dei servizi prenatali erogati, dei professionisti sanitari che hanno effettuato i BdS e delle caratteristiche delle donne e dei professionisti coinvolti.

Nessuno degli studi ha valutato possibili differenze dell'effetto delle televisite in sottogruppi specifici di donne rispetto alla popolazione generale delle donne in gravidanza. Allo stesso modo, nessuno degli studi ha valutato gli aspetti relativi all'equità delle cure confrontando l'efficacia dell'implementazione di programmi di BdS ridotti o ibridi in sottogruppi specifici di donne, come quelle non anglofone o che non avevano accesso a una comunicazione stabile via internet, rispetto alla popolazione generale delle donne in gravidanza.

Soddisfazione delle donne in base al numero di BdS effettuati

La soddisfazione delle donne per l'assistenza ricevuta è stata valutata sia nella revisione sistematica di AHRQ (Balk *et al.*, 2022) che in "Antenatal care" (NICE, 2021).

Prove di moderata qualità derivanti da un RCT (n. 1.873) hanno mostrato una differenza statisticamente significativa nella soddisfazione tra l'assistenza standard e l'assistenza con BdS ridotti (13 BdS *vs.* 6-7 BdS) riportata dalle donne utilizzando una scala a sei punti. Le donne che avevano ricevuto un'assistenza con BdS ridotti erano più insoddisfatte del numero di BdS ricevuti rispetto a quelle del gruppo con assistenza standard (RR 2,01; IC95% 1,69-2,38) (NICE, 2021).

I risultati combinati di due RCT (n. 1.520) di bassa e moderata qualità hanno mostrato, fra le donne che hanno ricevuto una assistenza con un numero di Bds ridotto *vs.* assistenza standard, una maggiore probabilità, in misura statisticamente significativa, di considerare non sufficiente o insufficiente il numero di visite (RR 6,28; IC95% 3,66-10,80) e una minore probabilità, in misura statisticamente significativa, di considerare leggermente eccessivo o eccessivo il numero di BdS (RR 0,14; IC95% 0,08-0,24). La probabilità di considerare il numero di BdS leggermente in eccesso, eccessivo o giusto è risultata superiore, ai limiti della significatività statistica, nel gruppo con una assistenza standard (RR 0,84; IC95% 0,72-0,99) (NICE, 2021).

Prove di moderata qualità provenienti da un RCT (n. 267) hanno mostrato una differenza statisticamente significativa a favore di un numero ridotto di BdS per le donne che hanno riferito di essere soddisfatte per l'assistenza ricevuta (MD 15,01; IC95% 13,38-16,64; $p < 0,01$) (NICE, 2021).

Prove di bassa qualità derivanti da due RCT (McDuffie *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1997) (n. 2.409) hanno mostrato che le donne che avevano ricevuto un'assistenza prenatale con un numero di BdS ridotti erano significativamente più soddisfatte per l'assistenza ricevuta ($p=0,04$) rispetto alle

donne che avevano ricevuto un'assistenza prenatale standard (Walker *et al.*, 1997). Le donne appartenenti al gruppo con BdS ridotto lo hanno valutato come adeguato più spesso rispetto al gruppo di donne che aveva ricevuto l'assistenza standard ($p=0,02$) (McDuffie *et al.*, 1996).

Prove derivate da un RCT (Sikorski *et al.*, 1996) (n. 2794) hanno mostrato che il doppio delle donne che appartenevano al gruppo con un numero di BdS ridotto (32,5%) avrebbe preferito il programma alternativo rispetto a quelle del gruppo con assistenza prenatale standard (16,2%) (OR 2,50; IC95% 2,00-3,11).

In un RCT (Ross-McGill *et al.*, 2000) (n. 80) il 58% delle donne ha preferito un programma con un numero di BdS ridotti, anche se è stato dimostrato che le partecipanti tendevano a confermare la preferenza per il gruppo a cui erano state assegnate. L'82,5% delle donne appartenenti al gruppo con un programma di BdS ridotto ha affermato di preferire un programma assistenziale prenatale simile anche nelle gravidanze future contro il 65% delle donne appartenenti al gruppo con programma con assistenza prenatale standard (Balk *et al.*, 2022).

Parto pretermine in base al numero di BdS effettuati

Un RCT (McDuffie *et al.*, 1996) e due studi NRCS (Berglund *et al.*, 1998; Partridge *et al.*, 2005) (n. 9.567) non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa nella frequenza di parto pretermine (<37 settimane) tra l'assistenza standard e i programmi con BdS ridotti (McDuffie *et al.*, 1996) (OR 1,17; IC95% 0,82-1,65); (Berglund *et al.*, 1998) (OR 1,04; IC95% 0,80-1,35); (Partridge *et al.*, 2005) (OR 0,98; IC95% 0,76-1,25) (Balk *et al.*, 2022).

Neonati piccoli per epoca gestazionale (SGA) in base al numero di BdS effettuati

Tre RCT (McDuffie *et al.*, 1996; Sikorski *et al.*, 1996; Jewell *et al.*, 2000) hanno riportato i tassi di neonati piccoli per età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA) in rapporto al numero di BdS. I risultati combinati dei tre studi (n. 5.666) non mostrano una differenza statisticamente significativa tra gruppi con numero diverso di BdS (OR 1,08; IC95% 0,70-1,66) (Balk *et al.*, 2022).

I risultati combinati in una metanalisi di quattro RCT, comprensiva di un ulteriore studio rispetto alla precedente (McDuffie *et al.*, 1996; Sikorski *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1997; Jewell *et al.*, 2000) (n. 5.724) confermano l'assenza di una differenza statisticamente significativa tra numero ridotto di BdS e assistenza standard nel numero di donne che hanno partorito neonati SGA non precedentemente identificati (RR 1,01; IC95% 0,88-1,15) (NICE, 2021).

Neonati con basso peso alla nascita in base al numero di BdS effettuati

I risultati combinati di tre studi NRCS (Berglund *et al.*, 1998; Ward *et al.*, 1999; Partridge *et al.*, 2005) (n. 8.684) non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa nella frequenza di nati con un peso alla nascita (<2500 g) tra le donne con un numero ridotto di BdS e quelle con assistenza standard (OR 1,02; IC95% 0,82-1,25) (Balk *et al.*, 2022).

Due NRCS (Berglund *et al.*, 1998; Partridge *et al.*, 2005) e un RCT (McDuffie *et al.*, 1996) (n. 9.667) non hanno osservato una differenza statisticamente significativa nella frequenza di nati con un peso alla nascita <1500 g tra le donne con un numero ridotto di BdS e quelle con assistenza standard (McDuffie *et al.*, 1996) (OR 1,17; IC95% 0,39-3,49); (Berglund *et al.*, 1998) (OR 0,59; IC95% 0,28-1,23), (Partridge *et al.*, 2005) (OR 2,05; IC95% 0,55-7,59) (Balk *et al.*, 2022).

Ricovero in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) in base al numero di BdS effettuati

Tre RCT (Sikorski *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1997; Jewell *et al.*, 2000) (n. 3.419) non hanno osservato differenze statisticamente significative nella frequenza di neonati ricoverati in TIN tra le donne con un numero ridotto di BdS e quelle con assistenza standard (OR 1,05; IC95% 0,74-1,50) (Balk *et al.*, 2022).

Mortalità in utero e neonatale (>24+0 settimane) in base al numero di BdS effettuati

La morte fetale intrauterina è un evento raro e le stime dell'effetto sono risultate altamente imprecise in tutti gli studi (RCT e NRCS) presi in esame (McDuffie *et al.*, 1996) (OR 1,00; IC95% 0,29-3,47); (Sikorski *et al.*, 1996) (OR 0,85; IC95% 0,26-2,81); (Ward *et al.*, 1999) (OR 2,07; IC95% 0,52-8,32) (Balk *et al.*, 2022).

I risultati combinati di tre RCT (Binstock *et al.*, 1995; McDuffie *et al.*, 1996; Jewell *et al.*, 2000) di bassa qualità (n. 3.361) non mostrano differenze statisticamente significative tra numero ridotto di BdS e assistenza standard sull'esito morte fetale in donne con gravidanza a basso rischio (OR 0,97 (IC95% 0,36-2,60) $p=0,96$) (NICE, 2021).

La mortalità perinatale è stata considerata in due NRCS (Ward *et al.*, 1999; Partridge *et al.*, 2005) (n. 4.802) che non hanno rilevato differenze statisticamente significative tra i gruppi (Ward *et al.*, 1999) (OR 0,74; IC95% 0,23-2,33) (Partridge *et al.*, 2005) (OR 0,62; IC95% 0,27-1,43) (Balk *et al.*, 2022).

Un RCT (Sikorski *et al.*, 1996) (n. 2.794) e due NRCS (Berglund *et al.*, 1998; Ward *et al.*, 1999) (n. 5.327) hanno valutato come esito la morte perinatale. Nessuno studio ha osservato differenze statisticamente significative tra i gruppi (Sikorski *et al.*, 1996) (OR 0,72; IC95% 0,27-1,89); (Berglund *et al.*, 1998) (OR 0,86; IC95% 0,34-2,18). Ward *et al.*, 1999 hanno riportato tassi di incidenza pari a 3 casi ogni 1000 nascite nel gruppo dell'assistenza con BdS ridotti rispetto a 4 casi ogni 1000 nel gruppo con assistenza standard (Balk *et al.*, 2022).

Grave morbosità materna fino a 42 giorni dopo il parto in base al numero di BdS effettuati

Due RCT (McDuffie *et al.*, 1996; Sikorski *et al.*, 1996) di bassa qualità (n. 5.122) non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa tra numero ridotto di BdS e assistenza standard nella frequenza di grave morbosità materna (differenza di rischio, RD 0,00; IC95% 0,00-0,00) (NICE, 2021).

Induzione del travaglio in base al numero di BdS effettuati

Due RCT (Sikorski *et al.*, 1996; Jewell *et al.*, 2000) (n. 3.338) e due NRCS (Berglund *et al.*, 1998; Partridge *et al.*, 2005) (n. 7.239) non hanno osservato differenze statisticamente significative tra i due gruppi nei tassi di induzione del travaglio di parto (Sikorski *et al.*, 1996) (OR 1,08; IC95% 0,89-1,31); (Jewell *et al.*, 2000) (OR 0,93; IC95% 0,61-1,41); (Partridge *et al.*, 2005) (OR 0,92; IC95% 0,71-1,21); (Berglund *et al.*, 1998) (OR 1,18; IC95% 0,92-1,51) (Balk *et al.*, 2022).

Taglio cesareo in base al numero di BdS effettuati

Tre RCT (McDuffie *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1997; Sikorski *et al.*, 1996) (n. 5.203) non hanno mostrato differenze statisticamente significative nel tasso di taglio cesareo fra i due gruppi (OR 0,95; IC95% 0,72-1,24) (Balk *et al.*, 2022).

Allattamento al seno in base al numero di BdS effettuati

Un RCT (Sikorski *et al.*, 1996) (n. 2.794) non ha rilevato una differenza statisticamente significativa nella durata dell'allattamento materno tra il gruppo di donne che ha effettuato un ridotto numero di BdS (durata allattamento materno 29,7 settimane) rispetto al gruppo con programma standard (durata allattamento materno 27,0 settimane) (MD 2,7; IC95% -0,9-6,3) (Balk *et al.*, 2022).

Studi che hanno valutato la modalità dei BdS

La revisione sistematica di Balk *et al.*, 2022 ha incluso prove derivate dal confronto di programmi assistenziali che prevedevano esclusivamente BdS in presenza con programmi che comprendevano BdS sia in presenza che per via telematica (programmi di assistenza prenatale ibridi). In questo confronto sono stati inclusi 7 studi: 2 RCT e 5 NRCS.

Un RCT (Barbour *et al.*, 2017) ha confrontato, in gravidanze a basso rischio (n. 200), l'assistenza prenatale con telemedicina (combinazione di BdS per via telematica in numero non specificato e 5 BdS in presenza) con l'assistenza standard (unicamente BdS in presenza); un RCT (Butler Tobah *et al.*, 2019) ha confrontato, in una popolazione a basso rischio, un programma di assistenza prenatale ibrido (8 BdS in presenza in ambulatorio e 5 BdS virtuali, telefonici o in modalità online) (n. 134) con un programma standard di 12 BdS in presenza (n. 133); uno studio prima-dopo (Duryea *et al.*, 2021) ha confrontato gli esiti di donne in gravidanza (n. 6.048) che avevano ricevuto un'assistenza prenatale ibrida nel 2020 (3 BdS virtuali al telefono e 10 BdS in presenza) con gli esiti osservati in donne che avevano ricevuto un'assistenza standard nel 2019 (n. 6.559); uno studio di coorte (Palmer *et al.*, 2021) ha confrontato un modello assistenziale che includeva 10 BdS in presenza nella popolazione a basso rischio (n. 15.470) e >10 BdS in presenza (n. 4.186) nella popolazione ad alto rischio con un modello ibrido, costituito di 6 BdS virtuali e 3 BdS in presenza per il basso rischio (n. 1.767) e 5 BdS virtuali e 5 BdS in presenza per l'alto rischio (n. 474); uno studio di coorte (Pflugeisen *et al.*, 2016) ha confrontato, in una popolazione di donne a basso rischio (n. 941), l'assistenza prenatale standard (14 BdS in presenza) con quella ibrida (9 BdS in presenza e 5 BdS in modalità telematica); un *Customer Satisfaction Score* a quattro aree di interesse (Pflugeisen *et al.*, 2017) ha confrontato la soddisfazione delle donne in gravidanza che avevano ricevuto un terzo dei loro BdS prenatali in modalità telematica (*virtual-care*, n. 52) con la soddisfazione delle donne che ne avevano ricevuti 12-14 in presenza (*traditional-care*, n. 65); uno studio *cross-sectional* (Futterman *et al.*, 2021) ha valutato un'unica coorte di 104 donne in gravidanza che avevano effettuato sia BdS in modalità telematica che in presenza e ha chiesto loro di confrontare i due tipi di BdS.

Solo quattro dei sette studi hanno riportato il numero di BdS e la tempistica delle televisite e, in maggioranza, hanno considerato come standard circa 10-14 BdS, a seconda dell'età gestazionale, indicati nella linea guida di *American Academy of Pediatrics* e *American College of Obstetricians and Gynecologists* (AAP-ACOG, 2017).

Sei degli studi sono stati condotti negli Stati Uniti (Pflugeisen *et al.*, 2016; Pflugeisen *et al.*, 2017; Barbour *et al.*, 2017; Butler Tobah *et al.*, 2019; Duryea *et al.*, 2021; Futterman *et al.*, 2021) e uno in Australia (Palmer *et al.*, 2021). Negli studi il numero di televisite effettuate variava da un minimo di uno ad un massimo di sei. Tre degli studi (Duryea *et al.*, 2021; Futterman *et al.*, 2021; Palmer *et al.*, 2021) sono stati condotti durante la pandemia di COVID-19. Due NRCS hanno confrontato i periodi pre e post pandemia (Duryea *et al.*, 2021; Palmer *et al.*, 2021). Palmer *et al.* (2021) hanno incluso donne in gravidanza sia a "basso" che "alto rischio". Le donne ad "alto

rischio” avevano ricevuto assistenza prenatale da medici specialisti in ostetricia e avevano complessivamente effettuato, rispetto alle donne a “basso rischio”, assistite da ostetriche, un numero superiore di BdS, in maggioranza in presenza. Gli studi variavano nelle tecnologie utilizzate per abilitare le televisite. Quattro studi (Pflugeisen *et al.*, 2016; Pflugeisen *et al.*, 2017; Barbour *et al.*, 2017; Palmer *et al.*, 2021) hanno utilizzato videoconferenze *web-based*; uno studio ha utilizzato solo BdS telefonici (Duryea *et al.*, 2021); uno studio ha utilizzato sia BdS *web-based* che telefonici (Butler Tobah *et al.*, 2019).

Soddisfazione per l'assistenza ricevuta in base alla modalità di offerta dei BdS

Prove di bassa qualità derivate da un RCT (Butler Tobah *et al.*, 2019) (n. 267) e un NRCS (Pflugeisen *et al.*, 2017) (n. 171) hanno valutato la soddisfazione delle donne per l'assistenza prenatale ricevuta. Butler Tobah *et al.* (2019) hanno misurato la soddisfazione delle donne utilizzando la scala validata a 16 voci *Modified Littlefield and Adams*. Le donne del gruppo BdS ibridi hanno riportato, su una scala di 100 punti, un livello di soddisfazione superiore, in misura maggiore rispetto alle donne del gruppo BdS in presenza (MD 15,0; IC95% 13,4-16,6). Pflugeisen *et al.* (2017) hanno riportato un punteggio più alto nella valutazione complessiva delle cure prenatali nel gruppo ibrido rispetto al gruppo solo BdS in presenza (su una scala Likert a 5 punti (MD 0,25; IC95% 0,06-0,44), ma nessuna differenza nei punteggi di soddisfazione per le televisite rispetto ai BdS in presenza (MD 0,11; IC95% -0,14-3,35).

Parto pretermine in base alla modalità di offerta dei BdS

Prove di bassa qualità derivate da un RCT (Butler Tobah *et al.*, 2019) (n. 267) e tre NRCS (Pflugeisen *et al.*, 2016; Duryea *et al.*, 2021; Palmer *et al.*, 2021) (n. 30.902) non hanno riportato differenze statisticamente significative nei due gruppi a confronto circa l'esito parto pretermine (parto <37 settimane). L'RCT (Butler Tobah *et al.*, 2019) ha fornito una stima dell'effetto altamente imprecisa con pochi eventi di nascita pretermine. La metanalisi dei tre NRCS non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel rischio di nascite pretermine in base al tipo di BdS effettuato (OR 0,93; IC95% 0,84-1,04; $p=0,18$). I due studi (Duryea *et al.*, 2021; Palmer *et al.*, 2021) in cui è stato osservato un rischio inferiore di nascite pretermine con i BdS ibridi hanno entrambi confrontato BdS ibridi durante la pandemia di COVID-19 con i BdS in presenza in epoca pre-pandemica.

Neonati con basso peso alla nascita in base alla modalità di offerta dei BdS

Prove di bassa qualità derivate da un RCT (Butler Tobah *et al.*, 2019) (n. 267) e un NRCS (Palmer *et al.*, 2021) (n. 17.237) non consentono di trarre conclusioni sull'effetto delle televisite sul basso peso alla nascita. Solo un RCT (Butler Tobah *et al.*, 2019) (n. 267) ha fornito una stima dell'effetto, ma a causa della ridotta numerosità di nati di basso peso (<2500 g) in entrambi i gruppi considerati, la stima è risultata altamente imprecisa (OR 0,49; IC95% 0,04-5,50).

Ricovero in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) in base alla modalità di offerta dei BdS

Prove derivanti da tre NRCS (Pflugeisen *et al.*, 2016; Duryea *et al.*, 2021; Palmer *et al.*, 2021) (n. 30.902) non hanno riportato differenze significative sul rischio di ricovero in TIN in base al tipo di programma assistenziale ricevuto (OR 1,02; IC95% 0,82-1,28).

Taglio cesareo in base alla modalità di offerta dei BdS

In prove derivanti da un RCT (Butler Tobah *et al.*, 2019) e da un NRCS (Pflugeisen *et al.*, 2016) (n. 1.325) non si osservano differenze statisticamente significative tra i due programmi assistenziali nella proporzione di gravidanze esitate in taglio cesareo (Butler Tobah *et al.*, 2019) (OR 0,82; IC95% 0,41-1,65); (Pflugeisen *et al.*, 2016) (OR aggiustato 0,71; IC95% 0,45-1,12).

Bibliografia

- AAP-ACOG (American Academy of Pediatrics; American College of Obstetricians and Gynecologists). Guidelines for Perinatal Care. 8th ed. Elk Grove Village (IL): American Academy of Pediatrics; 2017.
- Barbour KD, Richard Nelson, M. Sean Esplin, Michael Varner, Erin AS. Clark. A randomized trial of prenatal care using telemedicine for low-risk pregnancies: patient-related cost and time savings. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2017:S499.
- Berglund AC, Lindmark GC. Health services effects of a reduced routine programme for antenatal care. An area-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998 Apr;77(2):193-9.
- Binstock MA, Wolde-Tsadik G. Alternative prenatal care. Impact of reduced visit frequency, focused visits and continuity of care. *J Reprod Med*. 1995;40(7):507-512.
- Butler Tobah YS, LeBlanc A, Branda ME, *et al.* Randomized comparison of a reduced-visit prenatal care model enhanced with remote monitoring. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):638.e1-638.
- Duryea EL, Adhikari EH, Ambia A, *et al.* Comparison Between In-Person and Audio-Only Virtual Prenatal Visits and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4):e215854.
- Futterman I, Rosenfeld E, Toaff M, *et al.* Addressing Disparities in Prenatal Care via Telehealth During COVID-19: Prenatal Satisfaction Survey in East Harlem. *Am J Perinatol*. 2021 Jan;38(1):88-92.
- Jewell D, Sharp D, Sanders J, Peters TJ. A randomised controlled trial of flexibility in routine antenatal care. *BJOG*. 2000;107(10):1241-1247.
- Madden N, Emeruwa UN, Friedman AM, *et al.* Telehealth Uptake into Prenatal Care and Provider Attitudes during the COVID-19 Pandemic in New York City: A Quantitative and Qualitative Analysis. *Am J Perinatol*. 2020 Aug;37(10):1005-14.
- Marko KI, Ganju N, Krapf JM, *et al.* A Mobile Prenatal Care App to Reduce In-Person Visits: Prospective Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 May 1;7(5):e10520.
- McDuffie RS Jr, Beck A, Bischoff K, Cross J, Orleans M. Effect of frequency of prenatal care visits on perinatal outcome among low-risk women. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996 Mar 20;275(11):847-51.
- McDuffie RS Jr, Bischoff KJ, Beck A, Orleans M. Does reducing the number of prenatal office visits for low-risk women result in increased use of other medical services? *Obstet Gynecol*. 1997 Jul;90(1):68-70.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
- Palmer KR, Tanner M, Davies-Tuck M, *et al.* Widespread implementation of a low-cost telehealth service in the delivery of antenatal care during the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):41-52.
- Partridge CA, Holman JR. Effects of a reduced-visit prenatal care clinical practice guideline. *J Am Board Fam Pract*. 2005 Nov-Dec;18(6):555-60.

- Pflugeisen BM, McCarren C, Poore S, *et al.* Virtual Visits: Managing prenatal care with modern technology. MCN Am J Matern Child Nurs. 2016 Jan-Feb;41(1):24-30.
- Pflugeisen BM, Mou J. Patient Satisfaction with Virtual Obstetric Care. Matern Child Health J. 2017 Jul;21(7):1544-51.
- Ross-McGill H, Hewison J, Hirst J, *et al.* Antenatal home blood pressure monitoring: a pilot randomised controlled trial. Bjog. 2000 Feb;107(2):217-21.
- Sikorski J, Wilson J, Clement S, Das S, Smeeton N. A randomised controlled trial comparing two schedules of antenatal visits: the antenatal care project. BMJ. 1996 Mar 2;312(7030):546-53.
- Tandon SD, Cluxton-Keller F, Colon L, *et al.* Improved adequacy of prenatal care and healthcare utilization among low-income Latinas receiving group prenatal care. J Womens Health (Larchmt). 2013 Dec;22(12):1056-61.
- Walker DS, Koniak-Griffin D. Evaluation of a reduced-frequency prenatal visit schedule for low-risk women at a free-standing birthing center. J Nurse Midwifery. 1997 Jul-Aug;42(4):295-303.
- Ward N, Bayer S, Ballard M, *et al.* Impact of prenatal care with reduced frequency of visits in a residency teaching program. J Reprod Med. 1999 Oct;44(10):849-52.

Documentazione del percorso nascita

Quesito

Con quali modalità deve essere raccolta e conservata la documentazione del percorso nascita?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	Si; "WHO recommendations on home-based records for maternal, newborn and child health" (WHO, 2018)
Studi inclusi	4
Tipologia studi inclusi	1 Revisione sistematiche di studi qualitativi (Magwood <i>et al.</i> , 2019) 2 revisione sistematica di studi qualitativi e quantitativi (Carandang <i>et al.</i> , 2022; Carandang <i>et al.</i> , 2021) 1 revisione sistematica di studi qualitativi (Magwood <i>et al.</i> , 2018)

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica di studi quantitativi e qualitativi (Carandang *et al.*, 2022) ha indagato gli esiti materni non di salute della DPD, in particolare la comunicazione tra familiari, la comunicazione con i professionisti, la soddisfazione legata all'essere in possesso della propria documentazione e la soddisfazione riguardo ai servizi. La ricerca, condotta senza limiti temporali, si è conclusa il 26/03/2022. Sono state utilizzate anche dati in lingua inglese e giapponese e banche dati di letteratura grigia. La revisione sistematica ha incluso 47 studi, 33 dei quali condotti in Paesi a alto reddito (Giappone, Regno Unito, Australia, Stati Uniti, Nuova Zelanda, Norvegia). Sono state valutate diverse forme di DCD: libretti di salute materno-infantile, agende della gravidanza, fascicoli sanitari pediatrici, passaporti sanitari e *documentazione parlante* (nota anche come *speaking book*, fascicoli interattivi in cui sono aggregati testi, immagini e audio con i quali agevolare la persona con bassa *literacy* ad acquisire informazioni sulla salute). Diversi i disegni di studio inclusi, così come diversi gli strumenti utilizzati dagli autori per valutarli criticamente: per gli RCT *Cochrane Risk of Bias Tool* (RoB 2), per gli studi di intervento non randomizzati *Risk Of Bias in Non-randomized Studies* (ROBINS-I), per gli studi qualitative *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP), per gli studi osservazionali di coorte o cross-sectional *National Institutes of Health quality assessment tool* (2021) e per gli studi mixed-methods *Mixed methods appraisal tool* (MMAT, 2018). Per determinare la validità dei risultati, sono stati utilizzati il *framework Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) per gli studi quantitativi e il *framework GRADE-CERQual* per gli studi qualitativi. A causa dell'eterogeneità dei disegni di studio e della mancanza di dati aggregabili per la produzione di una metasintesi, gli autori hanno prodotto una sintesi narrativa seguendo le linee guida SWiM (2020). Per valutare gli effetti della DPD hanno considerato i risultati numerici e testuali degli studi inclusi, codificandoli in effetti positivi, effetti negativi, nessun effetto. La DPD aumenta la soddisfazione materna e il gradimento dei servizi è proporzionale a quanto i professionisti usano la DPD, popolandola di volta in volta. Sebbene la DPD abbia impatto positivo sulla comunicazione all'interno del nucleo familiare, si sono osservati effetti contrastanti nella comunicazione tra le donne/i *caregiver* e i professionisti sanitari. Spesso erano di ostacolo la mancanza di spiegazioni sull'utilizzo della documentazione e l'assenza di indicazioni personalizzate da parte del professionista. Oltre a ciò,

è emerso un impiego disomogeneo della DPD tra le diverse strutture sanitarie (ospedaliere *vs.* territoriali) e le diverse figure professionali (medici specialisti *vs.* ostetriche, infermieri e altre figure delle professioni sanitarie).

Una revisione sistematica di studi quantitativi e qualitativi ha analizzato gli effetti della DPD su molteplici esiti: il punteggio di Apgar, la natimortalità, l'allattamento, le conoscenze materne su temi quali l'allattamento, le vaccinazioni pediatriche, i segni e sintomi del bambino per i quali è necessario consultare uno specialista (Carandang *et al.*, 2021). Sono stati inclusi 55 studi: 2 qualitativi, 10 RCT, 7 studi quasi sperimentali non randomizzati, 4 studi di coorte; 27 studi *cross-sectional*, 5 *mixed-method*. Di questi, 34 erano stati condotti in Paesi ad alto reddito (Regno Unito, Stati Uniti, Australia, Norvegia e Giappone). Gli studi selezionati presentavano elevata eterogeneità per numerosità della popolazione e per il tipo di DPD utilizzato (libretti della gravidanza, fascicoli sanitari ostetrici e pediatrici). Tutti gli studi sono stati valutati ad elevato rischio di *bias*, in particolare per la definizione e misurazione degli esiti. Gli studi randomizzati presentavano inoltre un alto rischio di *bias* nello stesso processo di randomizzazione. Per la valutazione qualitativa gli autori hanno utilizzato diverse scale: RoB 2 per gli studi RCT, ROBINS-I per gli studi quasi sperimentali non randomizzati, *National Institutes of Health quality assessment tool* (2021) per gli studi osservazionali di coorte e gli studi trasversali, CASP per gli studi qualitativi e MMAT (2018) per gli studi *mixed-methods*. Per valutare gli effetti della DPD sugli esiti neonatali, in conseguenza dell'eterogeneità fra gli esiti considerati negli studi inclusi e della mancanza di dati fruibili per una meta-analisi, sono stati riportati i risultati numerici e testuali di ogni studio, codificandoli in effetti positivi, effetti negativi, nessun effetto. La DPD ha un effetto positivo sulle conoscenze materne in merito a diversi aspetti della cura del neonato (tra cui la gestione del moncone ombelicale, la necessità delle vaccinazioni pediatriche e il saper identificare quali segni e sintomi richiedono una valutazione del professionista sanitario). L'uso della DPD non ha effetto sul successo dell'allattamento, sul punteggio di Apgar, sulla mortalità neonatale. Alla valutazione GRADE, le prove sono risultate di qualità bassa o molto bassa.

Una revisione sistematica di studi quantitativi ha valutato gli effetti della DPD sugli esiti di salute materna, neonatale e infantile e sull'*empowerment* delle donne in Paesi ad alto, medio e basso reddito (Magwood *et al.*, 2019). Sono stati inclusi RCT, *cluster* di RCT, studi controllati non randomizzati, studi a serie temporali interrotte e studi di costo-efficacia, senza restrizioni di lingua. Gli autori, al fine di identificare letteratura grigia, hanno consultato i documenti pubblicati da agenzie di salute pubblica (*US Centre for Disease Control and Prevention*, *European Centre for Prevention and Disease Control*, JICA, UNAIDS e WHO) oltre ad altre agenzie che si occupano di economia sanitaria per gli aspetti legati alla valutazione costo-efficacia. Sono stati inclusi studi che avevano considerato come intervento qualsiasi forma di DPD confrontandola con nessuna DPD o con l'uso limitato della DPD. È stato utilizzato il metodo GRADE (2008) per stimare la validità delle prove. Sono stati inclusi 14 studi, 7 dei quali condotti in Paesi ad alto reddito (Regno Unito, Australia, Norvegia, Stati Uniti d'America): 9 RCT, 3 *cluster*-RCT (di cui 1 di follow-up a tre anni), 1 studio controllato non randomizzato, 1 studio pre-post. La DPD è risultata associata ad accrescimento della percezione della donna di avere il controllo di quanto le accade in gravidanza, aumento dell'adesione alle vaccinazioni pediatriche e riduzione del rischio di ritardo cognitivo nei bambini al follow-up a tre anni. Non sono stati individuati studi di costo-efficacia. Le prove disponibili non sono state sufficienti a individuare i vantaggi delle diverse tipologie di DPD, anche per la grande eterogeneità negli esiti valutati. Gli autori concludono che la DPD ha un modesto impatto sugli esiti materni e neonatali.

Una revisione sistematica di studi qualitativi (Magwood *et al.*, 2018) ha valutato fattibilità, accettabilità, accessibilità economica ed equità della DPD. Sono stati inclusi 19 documenti pubblicati dal 1992 al 2017, 15 dei quali condotti in Paesi ad alto reddito (Regno Unito, Stati Uniti d'America, Australia, Canada e Nuova Zelanda), in maggioranza studi qualitativi condotti attraverso interviste e/o *surveys* rivolte a donne, caregivers e professionisti, per un totale di più di oltre 2.700 soggetti coinvolti. Per la valutazione della qualità degli studi, gli autori hanno utilizzato *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP, 2017), per valutare la validità dei risultati GRADE-CERQual. Sono stati inclusi studi che valutavano diverse forme di DCD: libretti sanitari pediatrici, fascicoli sanitari elettronici pediatrici, libretti di salute materno-infantile, agende della gravidanza, cartella della gravidanza elettronica, libretti vaccinali elettronici pediatrici. I risultati sono stati organizzati secondo livelli: individuale, interpersonale-familiare, di comunità e organizzativo. La DPD è risultata essere uno strumento apprezzato e utile, che aumenta le conoscenze favorendo scelte consapevoli e condivise, che influenza positivamente l'interazione utente-professionista. È emersa comunque un'ampia variabilità nei risultati, dipendente dall'area geografica, dal modello assistenziale adottato e dalla composizione della documentazione. Nessuno studio ha fornito dati sufficienti sulla sostenibilità economica o ha valutato gli esiti in popolazioni svantaggiate per giudicarne l'equità. La revisione è stata condotta su dati secondari e non tutti gli studi inclusi riportavano informazioni sul raggiungimento della saturazione e sulla ricchezza di dati. La grande eterogeneità della DPD ha reso difficile valutarne con precisione l'efficacia.

Bibliografia

- Campbell M, McKenzie JE, Sowden A, *et al.* Synthesis without meta-analysis (SWiM) in systematic reviews: reporting guideline. *BMJ*. 2020;368:l6890.
- Carandang RR, Sakamoto JL, Kunieda MK, *et al.* Effects of the maternal and child health handbook and other home-based records on mothers' non-health outcomes: a systematic review. *BMJ Open*. 2022;12:e058155.
- Carandang RR, Sakamoto JL, Kunieda MK, *et al.* Roles of the Maternal and Child Health Handbook and Other Home-Based Records on Newborn and Child Health: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(14):7463.
- CASP. Critical Appraisal Skills Programme. Checklist 2017.
- CASP. Critical Appraisal Skills Programme. Qualitative studies checklist. Oxford, UK; 2021.
- Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924.
- Hong QN, Fàbregues S, Bartlett G, *et al.* The mixed methods appraisal tool (MMAT) version 2018 for information professionals and researchers. *EFI*. 2018;34:285-291.
- Lewin S, Booth A, Glenton C, *et al.* Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implement Sci*. 2018;13(Suppl 1):2.
- Magwood O, Kpadè V, Afza R, Oraka C, McWhirter J, Oliver S, *et al.* Understanding women's, caregivers', and providers' experiences with home-based records: A systematic review of qualitative studies. *PLoS One*. 2018;13(10):e0204966.

- Magwood O, Kpade V, Thavorn K, Oliver S, Mayhew AD, Pottie K. Effectiveness of home-based records on maternal, newborn and child health outcomes: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2019;14(1):e0209278.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Medicine. 2009;6(7):e1000097.
- National Heart, Lung, and Blood Institute. Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. United States. 2021.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016;355:i4919.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.
- WHO (World Health Organization). WHO recommendations on home-based records for maternal, newborn and child health. Geneva: World Health Organization; 2018.

Incontri di accompagnamento alla nascita

Quesito

Qual è l'efficacia degli incontri di accompagnamento alla nascita?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	Sì
Aggiornamento della revisione sistematica di "Antenatal care" (NICE, 2021) replicandone la strategia di ricerca	Sì
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	3: Shand <i>et al.</i> 2022, Vanderlaan <i>et al.</i> 2023, Ballesta-Castillejos <i>et al.</i> 2020
Tipologia studi inclusi	3 studi osservazionali

Descrizione narrativa delle prove

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura replicando la strategia di ricerca riportata per l'analogo quesito in "Antenatal care" (NICE, 2021), con limite temporale inferiore corrispondente al giorno 1° settembre 2020 (Materiali supplementari).

Il processo di identificazione, valutazione e selezione delle prove ha portato alla inclusione di 3 studi osservazionali che hanno valutato gli esiti taglio cesareo e allattamento materno, soddisfazione materna, depressione post partum e analgesia peridurale. Tutti gli studi inclusi sono stati valutati di qualità bassa o molto bassa secondo GRADE.

Una analisi secondaria di *Pregnancy Risk Assessment Monitor Survey* (PRAMS), un progetto di sorveglianza condotto da *Centers for Disease Control and Prevention* che raccoglie informazioni sulle esperienze materne prima, durante e dopo la gravidanza, ha rilevato una riduzione del rischio di taglio cesareo nelle donne che avevano frequentato gli IAN (*adjusted OR*, aOR 0,73; IC95% 0,54-0,98). Lo studio è stato condotto analizzando le risposte a un questionario sottoposto a donne (n. 2.256, delle quali 936 avevano partecipato a IAN) che avevano avuto una gravidanza singola e partorito il loro primo figlio nei 4 mesi precedenti, in quattro stati degli Stati Uniti (Nebraska, New Jersey, Montana e Pennsylvania) (Vanderlaan *et al.* 2023). Lo stesso esito è stato valutato da Shand *et al.* in una popolazione analoga (n. 505) relativamente alla partecipazione a qualsiasi tipo di IAN o a IAN con contenuti specifici (psicoprofilassi, genitorialità, altro) o a nessuna partecipazione a IAN. Una percentuale maggiore (79%) di donne che hanno partecipato a IAN sulla psicoprofilassi ha avuto un parto vaginale (spontaneo o strumentale) rispetto a quelle che hanno frequentato IAN su nascita e genitorialità, altri tipi di IAN o nessun IAN (69%, 67% e 60%, rispettivamente; $p = 0,045$). In particolare, la partecipazione a IAN sulla "psicoprofilassi" rispetto al non partecipare ad alcun IAN aumenta di oltre il doppio la probabilità di avere un parto vaginale (OR 2,54; IC95% 1,28-5,07). La significatività statistica non viene mantenuta aggiustando per caratteristiche materne, fattori legati al parto e al tipo di ospedale (aOR 2,03; IC95% 0,93-4,43), né si riscontra alcuna associazione tra la modalità di parto e la partecipazione a qualsiasi tipo di IAN (aOR 1,42; IC95% 0,74-2,71) (Shand *et al.* 2022).

In uno studio osservazionale (n. 2.256 primipare, delle quali 936 avevano partecipato a IAN), sia la probabilità di avviare l'allattamento materno (aOR 3,34; IC95% 1,98-5,62) sia quella di continuare ad allattare a 4-7 mesi dal parto (aOR 1,40; IC95% 1,12-1,76) erano maggiori tra le donne che avevano partecipato a IAN (Vanderlaan *et al.* 2023). In uno studio osservazionale condotto in Spagna (n. 5.671) il 97,5% (n. 5.531) delle donne aveva deciso di allattare prima del parto e di queste l'81,1% (n. 4.485) aveva iniziato l'allattamento materno esclusivo al momento della dimissione. Fra le donne che avevano partecipato a IAN con formazione sull'allattamento materno la probabilità di allattare è risultata il doppio rispetto a quelle che non avevano partecipato agli IAN (aOR 2,10; IC95% 1,32-3,34). La partecipazione a IAN senza formazione specifica sull'allattamento materno non è risultata associata alla decisione prenatale di allattare (aOR 1,05; IC95% 0,64-1,17) (Ballesta-Castillejos *et al.* 2020). Analogamente, Shand *et al.* 2022 non hanno osservato associazione tra la partecipazione a IAN senza formazione specifica sull'allattamento materno e allattamento materno alla dimissione ($p = 0,138$).

In uno studio la cui popolazione era costituita da donne primipare (n. 505) e la partecipazione agli IAN era stata del 89% non è stata osservata alcuna associazione statisticamente significativa ($p = 0,082$) tra soddisfazione materna al parto e partecipazione a IAN, indipendentemente dagli argomenti trattati (nascita e genitorialità, psicoprofilassi, altro) (Shand *et al.* 2022).

Nessuna associazione è stata riscontrata tra partecipazione a IAN e depressione post partum (aOR 0,83; IC95% 0,61-1,12) (Vanderlaan *et al.* 2023) o ricorso ad analgesia peridurale/spinale (aOR 1,27; IC95% 0,62-2,61), anche in caso di IAN che adottavano la psicoprofilassi per la preparazione al parto (aOR 1,93; IC95% 0,87-4,29) (Shand *et al.* 2022).

Indagini coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità hanno osservato che le donne che avevano partecipato agli IAN avevano un minor rischio di taglio cesareo, soprattutto se gli incontri erano organizzati dai consultori familiari (OR 0,60; IC95% 0,50-0,72). Valutando l'esito mancato allattamento materno durante il ricovero per il parto, la partecipazione agli IAN ha mostrato un effetto protettivo, soprattutto se gli IAN erano stati condotti in consultori familiari (OR 0,45; IC95% 0,30-0,67) o in strutture private (OR 0,46; IC95% 0,23-0,92) (Baglio *et al.* 2000, Lauria *et al.* 2012). Rispetto all'esperienza delle donne che avevano partorito per via vaginale (n. 6.455), queste erano a minore rischio di insoddisfazione se avevano partecipato agli IAN e avevano avuto la possibilità di utilizzare quanto appreso (OR 0,72; IC95% 0,58-0,89), a maggior rischio se tale possibilità era stata loro negata (OR 1,87; IC95% 1,43-2,44) (Baglio *et al.* 2000).

Le indagini ISS 2008-2009 (n. 3.699 partorienti) e 2010-2011 (n. 3.594 partorienti) condotte in 25 aziende sanitarie locali italiane (tasso di rispondenza del 96% e 95%, rispettivamente) hanno mostrato una riduzione del 41% dei tagli cesarei fra le donne italiane (OR 0,59; IC95% 0,49-0,70) e del 10% fra le donne straniere (OR 0,90; IC95% 0,64-1,30) che avevano partecipato a IAN. Il tasso di allattamento materno esclusivo durante il ricovero per il parto non è risultato associato alla partecipazione agli IAN né fra le donne italiane (OR 1,34; IC95% 0,95-1,90) né fra le straniere (OR 1,51; IC95% 0,89-2,59); una associazione positiva tra partecipazione agli IAN e allattamento materno è stata osservata valutando gli esiti allattamento materno esclusivo a 3 mesi (OR 1,38; IC95% 1,18-1,63) e allattamento materno a 6 mesi (OR 1,40; IC95% 1,14-1,71) fra le donne italiane (Lauria *et al.* 2012).

Il sistema di sorveglianza ISS *Bambini 0-2 anni*, nel 2022 ha osservato una bassa percentuale di allattamento esclusivo tra i bambini e le bambine di 4-5 mesi (30,0%). La partecipazione agli

IAN, rispetto alla non-partecipazione, è associata a percentuali superiori, in misura statisticamente significativa, di allattamento esclusivo (Pizzi *et al.*, 2022).

Bibliografia

- Ballesta-Castillejos A, Gómez-Salgado J, Rodríguez-Almagro J, Ortiz-Esquinas I, Hernández-Martínez A. Factors that influence mothers' prenatal decision to breastfeed in Spain. *Int Breastfeed J.* 2020 Nov 17;15(1):97.
- Baglio G, Spinelli A, Donati S, Grandolfo ME, Osborn J. Valutazione degli effetti dei corsi di preparazione alla nascita sulla salute della madre e del neonato [Evaluation of the impact of birth preparation courses on the health of the mother and the newborn]. *Ann Ist Super Sanita.* 2000;36(4):465-78.
- Lauria L, Lamberti A, Buoncristiano M, Bonciani M, Andreozzi S (Ed.). Percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi. *Le indagini del 2008-2009 e del 2010-2011.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/39).
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Pizzi E, Salvatore MA, Giusti A, *et al.* Monitoring prevalence of breastfeeding and associated factors: results of the 2022 data collection of the Italian surveillance of children aged 0-2 years. *Ann Ist Super Sanità.* 2025;61(1):3-12.
- Shand AW, Lewis-Jones B, Nielsen T, Svensson J, Lainchbury A, Henry A, Nassar N. Birth outcomes by type of attendance at antenatal education: An observational study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2022 Dec;62(6):859-867.
- Vanderlaan J, Gatlin T, Shen J. Outcomes of Childbirth Education in PRAMS, Phase 8. *Matern Child Health J.* 2023 Jan;27(1):82-91.

SEZIONE 2

ESAMI CLINICI E DI LABORATORIO IN GRAVIDANZA

Registrazione anamnestica dell'indice di massa corporea e misurazione routinaria del peso

Indice di massa corporea (IMC)

Quesito	
Qual è in gravidanza l'efficacia della registrazione anamnestica dell'IMC?	
Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Identificazione di una diversa linea guida o sintesi delle prove, da adottare come <i>documento di riferimento</i>	No
Revisione sistematica condotta ex novo	Sì
Studi identificati dalla revisione sistematica	2: Chauhan <i>et al.</i> , 2011, Holland <i>et al.</i> , 2013
Tipologia studi inclusi	2 Studi di coorte retrospettivo

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio osservazionale retrospettivo (Chauhan *et al.*, 2011) ha valutato (n. 3.582 donne in gravidanza che hanno partorito tra gennaio 2007 e luglio 2008 in due ospedali della Virginia, Stati Uniti) l'accuratezza della determinazione anamnestica dell'IMC per ogni classe di IMC al primo appuntamento ostetrico come test per identificare i feti con alterato accrescimento intrauterino. L'IMC medio calcolato alla prima visita prenatale era pari a 26,1 kg/m² (DS ± 6,5), il 4% (n. 163) delle donne era sottopeso (ICM <18,5 kg/m²), il 48% (n. 1.706) era normopeso (ICM 18,5-24,9 kg/m²), il 26% (n. 940) era sovrappeso (ICM 25-29,9 kg/m²) e il 22% (n. 773) era obeso (ICM ≥ 30 kg/m²). Alla soglia diagnostica IMC ≥25, nella identificazione dei neonati piccoli per epoca gestazionale (SGA) il test ha mostrato sensibilità 64,7% (IC95% 59,46-69,67), specificità 48,6% (IC95% 46,84-50,32), rapporto di verosimiglianza positivo 1,24 (IC95% 1,14-1,34), rapporto di verosimiglianza negativo 0,74 (IC95% 0,64-0,86). Alla soglia diagnostica IMC ≥30 il test ha mostrato sensibilità 85% (IC95% 80,9-88,6), specificità 21,9% (IC95% 20,5-23,4), rapporto di verosimiglianza positivo 1,08 (IC95% 1,03-1,14), rapporto di verosimiglianza negativo pari a 0,70 (IC95% 0,54-0,90). Alla soglia diagnostica IMC ≥25, nell'identificazione dei neonati grandi per epoca gestazionale (LGA) il test ha mostrato sensibilità 61,6% (IC95% 56,06-66,94), specificità 54,16% (IC95% 52,43-55,88), rapporto di verosimiglianza positivo 1,34 (IC95% 1,22-1,48), rapporto di verosimiglianza negativo 0,71 (IC95% 0,62-0,82). Alla soglia IMC ≥30 il test ha mostrato sensibilità 30,65% (IC95% 25,67-35,99), specificità 76,69% (IC95% 78,26-81,06), rapporto di verosimiglianza positivo 1,51 (IC95% 1,26-1,80), rapporto di verosimiglianza negativo pari a 0,87 (IC95% 0,81-0,94). I risultati indicano una scarsa accuratezza

dell'IMC alla prima valutazione ostetrica in gravidanza come test diagnostico per identificare i feti con alterato accrescimento intrauterino

L'analisi secondaria di uno studio di coorte retrospettivo (n. 307 donne con gravidanza singola, prima visita prenatale entro la 14^a settimana di gestazione e parto tra aprile 2007 e marzo 2008) ha confrontato la classificazione dell'IMC pregravidico attribuita utilizzando il peso pregravidico riferito dalla donna con la classificazione dell'IMC attribuita utilizzando il peso misurato alla prima visita prenatale (Holland *et al.*, 2013).

In media, il peso riferito dalle donne era 4 libbre (circa 1,8 kg) più basso rispetto a quello misurato alla prima visita prenatale ($DS \pm 7,2$ libbre; range 19-35). Quando l'IMC è stato calcolato utilizzando il peso pregravidico riferito dalla donna, il 4,2% delle donne è risultato sottopeso, il 48,9% normopeso, il 25,4% sovrappeso, il 21,5% obesa. Al calcolo dell'IMC utilizzando il peso misurato alla prima visita prenatale, le percentuali sono risultate rispettivamente 3,6%, 45,3%, 26,4% e 24,8%, con una concordanza fra le due classificazioni dell'87% (kappa ponderato = 0,86; IC95% 0,81-0,90). Il 3% (n. 8) delle donne è stato classificato in una categoria di IMC inferiore quando è stato considerato il peso misurato alla prima visita rispetto al peso auto-dichiarato mentre il 10% (n. 32) è stato classificato in una categoria di IMC superiore. Le discrepanze si sono verificate principalmente tra categorie di peso adiacenti, tranne in un caso in cui una donna è risultata normopeso con il peso auto-dichiarato e obesa con il peso misurato. È stato osservato un incremento ponderale medio di 32,1 libbre (circa 14,6 kg) durante la gravidanza ($DS \pm 18$ libbre; range 93-85). L'aderenza alle raccomandazioni IOM (2009) è risultata sovrapponibile, indipendentemente dal metodo utilizzato per il calcolo dell'IMC pre-gravidanza. Sulla base dell'IMC pre-gravidico calcolato a partire dal peso riportato, il 16,8% delle donne ha avuto un aumento di peso inadeguato, il 28,6% un aumento adeguato e il 54,6% ha registrato un aumento di peso eccessivo. Percentuali simili (rispettivamente 16,9%, 27,1% e 56%) sono state osservate con calcolo dell'IMC basato sul peso misurato alla prima visita prenatale.

Includendo sia l'87% delle donne con classificazione IMC concordante che il 13% con classificazione IMC discordante, le percentuali di GWG inferiore, compreso entro, o superiore all'intervallo raccomandato da IOM sono risultate sovrapponibili per IMC calcolato utilizzando il peso pre-gravidico auto-riferito e ICM calcolato utilizzando il peso misurato alla prima visita prenatale.

Bibliografia

Chauhan SP, Magann EF, Zhao Y, Klimpel JM, Brown JA, Morrison JC. Maternal body mass index: a poor diagnostic test for detection of abnormal fetal growths. *American journal of perinatology*. 2011;28(10):773-780.

Holland E, Moore Simas TA, Doyle Curiale DK *et al.* Self-reported pre-pregnancy weight versus weight measured at first prenatal visit: effects on categorization of pre-pregnancy body mass index. *Matern Child Health J*. 2013; 17:1872-1878.

NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).

Misurazione routinaria del peso

Quesito

Qual è in gravidanza l'efficacia della misurazione routinaria del peso?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; NICE. Maternal and child nutrition: nutrition and weight management in pregnancy, and nutrition in children up to 5 years. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. (NG247).
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	6: Shekaili <i>et al.</i> , 2024, Wu <i>et al.</i> , 2023, Yin <i>et al.</i> , 2023, Zhu <i>et al.</i> , 2023, Eloranta <i>et al.</i> , 2023, Kirchengast <i>et al.</i> , 2024
Tipologia studi inclusi	5 Studi di coorte retrospettivo 1 Studio longitudinale

Descrizione narrativa delle prove

La revisione sistematica (NICE, 2025) ha incluso 39 studi, pubblicati dal 2006 al 2022, di cui 9 studi di coorte prospettici (Breckenkamp *et al.*, 2019; Cedergren *et al.*, 2006; Chen CN *et al.*, 2020; Gaillard *et al.*, 2013; Haugen *et al.*, 2014; Lautredou *et al.*, 2022; Morken *et al.*, 2013; Premru-Srsen *et al.*, 2019; and Tanigawa *et al.*, 2022), 26 studi di coorte retrospettivi (Beaudrot *et al.*, 2016; Beyerlein *et al.*, 2011; Blomberg *et al.*, 2011; Chen L *et al.*, 2020; Chen-Xu *et al.*, 2022; Chuang *et al.*, 2022; Di Benedetto *et al.*, 2012; Enomoto *et al.*, 2016; Flick *et al.*, 2010; Gante *et al.*, 2015; Gavard *et al.*, 2017; Gawade *et al.*, 2011; Graham *et al.*, 2014; Haile *et al.*, 2019; Harper *et al.*, 2011; Hautier *et al.*, 2022; Hung *et al.*, 2016; Kiefer *et al.*, 2022; Kominiarek *et al.*, 2013; Langford *et al.*, 2011; Liang *et al.*, 2021; McCurdy *et al.*, 2022; Nohr *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2011; Simko *et al.*, 2019; and Yee *et al.*, 2013), 2 revisioni sistematiche di studi osservazionali (Lipworth *et al.*, 2022; Whitaker *et al.*, 2022), 2 metanalisi (Santos *et al.*, 2019; Voerman *et al.*, 2019). La revisione aveva lo scopo di determinare quale cambiamento di peso gestazionale fosse appropriato durante la gravidanza. La metanalisi è stata possibile per 31 studi; i risultati di 10 studi sono stati riportati singolarmente.

I risultati della metanalisi (NICE 2025) mostrano una associazione tra un aumento di peso in gravidanza *superiore* ai criteri raccomandati da IOM ed esiti materni e fetali avversi. Prove di qualità moderata-alta secondo GRADE indicano un'associazione positiva tra eccessivo aumento ponderale in gravidanza e aumento del rischio di taglio cesareo (11 studi; OR 1,34; IC95% 1,23-1,47), ipertensione gestazionale (4 studi; OR 1,93; IC95% 1,43-2,61) e LGA (6 studi; OR 2,25; IC95% 1,78-2,84), indipendentemente dalla classe di IMC pregravidico di appartenenza.

Nelle donne con IMC pre-gravidico normopeso, un incremento ponderale superiore alle categorie IOM si associa ad aumentato rischio di diabete gestazionale (1 studio qualità molto bassa; *odds ratio* aggiustato, ORa 1,48; IC95% 1,23-1,77), di ipertensione gestazionale (1 studio qualità alta; ORa 1,85; IC95% 1,59-2,16), di pre-eclampsia (1 studio qualità alta; ORa 3,65; IC95% 2,18-6,11) e di LGA (4 studi; ORa 1,75; IC95% 1,62-1,89),

I risultati della metanalisi (NICE 2025) mostrano una associazione tra un aumento di peso in gravidanza *inferiore* ai criteri raccomandati dall'IOM ed esiti materni e fetali avversi. Prove di

qualità classificata alta secondo GRADE indicano un'associazione positiva tra inadeguato aumento ponderale in gravidanza e un aumento del rischio di diabete gestazionale (3 studi; OR 1,26; IC95% 1,08-1,48) e feto piccolo per epoca gestazionale, SGA (3 studi; OR 1,77; IC95% 1,40-2,25), indipendentemente dalla classe di IMC pregravidico di appartenenza. Prove di qualità classificata alta secondo GRADE indicano un'associazione positiva tra inadeguato aumento ponderale in gravidanza e una riduzione del rischio di taglio cesareo (9 studi; OR 0,91; IC95% 0,84-0,98), di ipertensione gestazionale (4 studi; OR 0,75; IC95% 0,59-0,95), di preeclampsia (3 studi; OR 0,49; IC95% 0,36-0,66), indipendentemente dalla classe di IMC pregravidico di appartenenza.

Nelle donne con IMC pre-gravidico normopeso, un incremento ponderale inferiore alle categorie IOM si associa ad un aumentato rischio di diabete gestazionale (2 studi; ORa 1,67; IC95% 1,38-2,02) e di feto piccolo per epoca gestazionale SGA (2 studi; OR 1,74; IC95% 1,63-1,86).

Aumento ponderale e taglio cesareo

Uno studio di coorte retrospettivo condotto in Islanda nell'ambito dell'Icelandic Maternal and Child Health Study, basato sull'integrazione di registri sanitari nazionali, che ha incluso tutti i parti singoli a termine (≥ 37 settimane) avvenuti nel periodo 2003–2014. (Eloranta *et al.*, 2023). Lo studio ha valutato l'effetto combinato dell'IMC pre-gravidico e dell'incremento ponderale in gravidanza, classificato secondo i criteri dell'Institute of Medicine (IOM, 2009), sul rischio di taglio cesareo pre-travaglio e intrapartum.

Sono stati inclusi 22.763 parti singoli a termine avvenuti in Islanda nel periodo 2003-2014; il 13,6% è avvenuto mediante taglio cesareo, di cui l'8,6% intrapartum e il 5,0% pre-travaglio. All'inizio della gravidanza (8^a-12^a settimana), il 28,9% delle donne era in sovrappeso e il 18,5% obeso; il 37,0% ha presentato un incremento ponderale gestazionale superiore ai range raccomandati. L'aumento di peso è risultato più frequentemente superiore alle raccomandazioni nelle donne in sovrappeso e più frequentemente entro i range raccomandati nelle donne normopeso. L'incremento ponderale medio è stato pari a 13,2 kg (DS =5,2) nelle donne sottopeso, 13,2 kg (DS=5,0) nelle normopeso, 12,1 kg (DS=5,5) nelle sovrappeso e 9,5 kg (DS=5,6) nelle donne obese ($p<0,001$).

Un incremento ponderale superiore ai criteri raccomandati è risultato associato ad aumentato rischio di taglio cesareo intrapartum nelle donne con IMC pregravidico normopeso (ORa 1,46; IC95% 1,23-1,73) e nelle donne sovrappeso (ORa 1,29; IC95% 1,04-1,60). Un incremento ponderale inferiore ai criteri IOM è risultato associato ad aumentato rischio di taglio cesareo pre-travaglio nelle sole donne sovrappeso (ORa 1,64; IC95% 1,20-2,25). Le prove sono state giudicate di qualità moderata secondo GRADE.

Uno studio di coorte retrospettivo condotto in Oman (Shekalili *et al.*, 2024) che ha incluso 763 donne con gravidanza fisiologica e IMC pre-gravidico normopeso che hanno partorito tra il 1° agosto 2021 e il 30 giugno 2022 in un centro ospedaliero di riferimento, ha valutato l'associazione tra incremento ponderale in gravidanza, classificato secondo IOM, ed esiti materni e neonatali. La raccolta dei dati è stata effettuata tra giugno e novembre 2022, periodo durante il quale sono state valutate 6.611 donne che avevano partorito presso l'ospedale in studio tra il 1° agosto 2021 e il 30 giugno 2022. Tra queste, 1.804 soddisfacevano i criteri di inclusione e sono state identificate come potenziali partecipanti. Delle 1.804 donne eleggibili, 1.041 non sono state incluse a causa di documentazione prenatale incompleta o perché avevano ricevuto assistenza

prenatale presso cliniche private. Al termine del processo di selezione, sono state incluse nello studio 763 donne con documentazione clinica completa. L'IMC medio pre-gravidico era pari a 21,57 (DS=1,84). Per quanto riguarda i pattern di incremento ponderale gestazionale (GWG), l'analisi descrittiva ha evidenziato che l'aumento medio di peso è risultato maggiore nel secondo trimestre (media 7,87 kg; DS = 2,63), seguito dal terzo trimestre (media 4,75 kg; DS = 1,51) e dal primo trimestre (media 1,28 kg; DS = 1,72). L'incremento ponderale totale medio durante la gravidanza è stato pari a 13,90 kg (DS = 4,63). Complessivamente, il 22,6% delle partecipanti ha presentato un incremento ponderale superiore ai range raccomandati dall'*Institute of Medicine* (IOM). Nelle donne con incremento ponderale superiore ai criteri raccomandati è stato osservato un rischio significativamente più elevato di taglio cesareo d'emergenza rispetto alle donne con incremento adeguato (48,3% *vs.* 0,9%; $p<0,01$). Le prove sono state giudicate di qualità bassa secondo GRADE.

Aumento ponderale e peso neonatale alla nascita

Uno studio retrospettivo condotto in Austria (Kirchengast *et al.*, 2024), che ha incluso 11.755 donne con gravidanza fisiologica e feto singolo a termine assistite nel periodo 2005–2020, ha valutato l'associazione tra incremento ponderale in gravidanza, definito secondo i criteri IOM, e rischio di neonati con basso peso alla nascita (1500–2499 g) e macrosomia (>4000 g), con aggiustamento per età materna, altezza, IMC pre-gravidico e consumo di nicotina. Il 47% delle donne (n. 5.541) ha presentato un incremento ponderale superiore ai criteri raccomandati. Un incremento ponderale inferiore ai criteri IOM è risultato associato ad aumentato rischio di basso peso alla nascita in tutte le categorie di IMC pregravidico, eccetto l'obesità grave; nelle donne normopeso (IMC 18,50–24,99 kg/m²) l'odds ratio era pari a 1,54 ($p=0,049$) mentre il rischio di macrosomia risultava ridotto (OR 0,66; $p=0,001$). Un incremento ponderale superiore ai criteri raccomandati è risultato associato ad aumentato rischio di macrosomia nelle donne normopeso (OR 1,99; $p=0,001$) e sovrappeso (OR 3,75; $p=0,001$). Le prove sono state giudicate di qualità alta secondo GRADE.

Uno studio di coorte retrospettivo condotto in Oman (Shekalili *et al.*, 2024) che ha incluso 763 donne con gravidanza fisiologica e IMC pre-gravidico normopeso che hanno partorito tra il 1° agosto 2021 e il 30 giugno 2022 in un centro ospedaliero di riferimento, ha valutato l'associazione tra incremento ponderale in gravidanza, classificato secondo IOM, ed esiti materni e neonatali. La raccolta dei dati è stata effettuata tra giugno e novembre 2022, periodo durante il quale sono state valutate 6.611 donne che avevano partorito presso l'ospedale in studio tra il 1° agosto 2021 e il 30 giugno 2022. Tra queste, 1.804 soddisfacevano i criteri di inclusione e sono state identificate come potenziali partecipanti. Delle 1.804 donne eleggibili, 1.041 non sono state incluse a causa di documentazione prenatale incompleta o perché avevano ricevuto assistenza prenatale presso cliniche private. Al termine del processo di selezione, sono state incluse nello studio 763 donne con documentazione clinica completa. L'IMC medio pre-gravidico era pari a 21,57 (DS=1,84). Per quanto riguarda i pattern di incremento ponderale gestazionale (GWG), l'analisi descrittiva ha evidenziato che l'aumento medio di peso è risultato maggiore nel secondo trimestre (media 7,87 kg; DS = 2,63), seguito dal terzo trimestre (media 4,75 kg; DS = 1,51) e dal primo trimestre (media 1,28 kg; DS = 1,72). L'incremento ponderale totale medio durante la gravidanza è stato pari a 13,90 kg (DS = 4,63). Nelle donne con incremento ponderale superiore ai criteri IOM il rischio di macrosomia era maggiore rispetto alle donne con incremento adeguato (16,9% *vs.* 0%; $p<0,01$), così come il rischio di neonato grande per epoca gestazionale (29,1% *vs.* 0%; $p<0,01$). Le donne con incremento ponderale inferiore ai criteri raccomandati hanno

mostrato un rischio aumentato di basso peso alla nascita (24,8% *vs.* 0%; $p<0,01$), di neonato piccolo per epoca gestazionale (32,7% *vs.* 0%; $p<0,01$) e di restrizione della crescita intrauterina (8,6%; $p<0,01$). Le prove sono state giudicate di qualità bassa secondo GRADE.

Uno studio retrospettivo di coorte condotto in Cina (Yin *et al.*, 2023), che ha incluso 30.910 donne con gravidanza singola a termine non complicata da diabete gestazionale assistite tra il 2013 e il 2019, ha valutato l'associazione tra incremento ponderale in gravidanza ed esiti neonatali avversi. Le donne in gravidanza incluse nello studio sono state suddivise in tre gruppi in base all'incremento ponderale gestazionale (GWG): 7569 (24,49%) con incremento insufficiente, 13.088 (42,34%) con incremento adeguato e 10.253 (33,17%) con incremento eccessivo. La prevalenza di macrosomia, neonato grande per epoca gestazionale (LGA) e neonato piccolo per epoca gestazionale (SGA) è risultata rispettivamente pari a 5,52%, 8,89% e 5,65%. Il gruppo con incremento ponderale superiore ai criteri IOM ha mostrato la più alta incidenza di macrosomia (9,77% *vs.* 4,1% *vs.* 2,03%; $p<0,001$) e LGA (14,47% *vs.* 7,34% *vs.* 4,00%; $p<0,001$). Dopo aggiustamento per età materna, epoca gestazionale, IMC pregravidico, parità e familiarità per diabete, l'incremento ponderale eccessivo è risultato associato ad aumentato rischio di macrosomia (ORa 2,19; IC95% 1,83-2,63) e LGA (ORa 2,19; IC95% 1,89-2,54). L'incremento ponderale insufficiente è risultato associato ad aumentato rischio di SGA ai limiti della significatività statistica (ORa 1,19; IC95% 0,98-1,44). Le prove sono state giudicate di qualità alta secondo GRADE.

Aumento ponderale ed epoca gestazionale al parto

Uno studio retrospettivo di coorte condotto in Cina (Yin *et al.*, 2023), che ha incluso 30.910 donne con gravidanza singola a termine non complicata da diabete gestazionale assistite tra il 2013 e il 2019, ha valutato l'associazione tra incremento ponderale in gravidanza ed esiti neonatali avversi. La prevalenza di parto pretermine (<37 settimane) è risultata pari al 5,42%. L'incremento ponderale insufficiente è risultato associato alla più alta incidenza di parto pretermine (9,70% *vs.* 4,81% *vs.* 3,03%; $p<0,001$) ed è stato associato ad aumentato rischio di parto pretermine dopo aggiustamento per età materna, epoca gestazionale, IMC pregravidico, parità, storia familiare positiva per diabete e test glicemici (ORa 2,08; IC95% 1,73-2,51).

Uno studio longitudinale condotto negli Stati Uniti utilizzando il database National Vital Statistics System (Zhu *et al.*, 2023), che ha incluso 3.100.122 donne con parto registrato tra il 2014 e il 2018, ha valutato l'associazione tra z-score dell'incremento ponderale standardizzato per epoca gestazionale e rischio di parto pretermine (<37+0 settimane) e post termine ($\geq 42+0$ settimane). Sono state incluse donne con gravidanza singola di età ≥ 18 anni. Sono state escluse le donne con ipertensione o diabete preesistenti alla gravidanza, altezza <55 pollici, età gestazionale <22 settimane o >44 settimane, malformazioni fetali, anomalie cromosomiche e gravidanze ottenute mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita. L'incremento ponderale gestazionale (GWG) materno è stato classificato mediante z-score standardizzato per età gestazionale, calcolato come: (osservato incremento ponderale totale - media settimanale specifica per epoca gestazionale) / deviazione standard settimanale specifica per epoca gestazionale, utilizzando le medie e deviazioni standard specifiche per settimana di gestazione. Gli z-score del GWG sono stati suddivisi in quattro categorie sulla base dei quartili della distribuzione; il secondo quartile è stato utilizzato come categoria di riferimento per le analisi. Il primo quartile corrispondeva a 0,284, la mediana a 0,439 e il terzo quartile a 0,573 dei livelli di z-score del GWG. L'IMC pre-gravidico materno è stato classificato come: sottopeso (BMI <18,5 kg/m²), normopeso (18,5-24,9 kg/m²), sovrappeso (25-29,9 kg/m²) e obesità (≥ 30 kg/m²).

I risultati hanno mostrato un'associazione positiva tra basso z-score dell'incremento ponderale (1° quartile: ORa 1,04; IC95% 1,03-1,05) e rischio di parto pretermine, aggiustato per numero di visite prenatali, età materna alla gravidanza, fumo, precedenti interruzioni di gravidanza, precedente parto pretermine, multiparità, etnia, assunzione di prodotti forniti dal *Programma speciale di nutrizione supplementare per donne, neonati e bambini durante la gravidanza* (USA), livello di istruzione e IMC pre-gravidico. La medesima associazione è stata riscontrata per alti z-score dell'incremento ponderale (3° quartile: ORa 1,42; IC95% 1,41-1,44; 4° quartile: ORa 2,79; IC95% 2,76-2,82). Lo z-score totale dell'aumento ponderale si associa ad aumentato rischio di parto pretermine (ORa 5,46; IC95% 5,37-5,55). È stata osservata un'associazione positiva tra basso z-score dell'incremento ponderale (1° quartile: ORa 1,18; IC95% 1,16-1,19) e rischio di parto post termine, aggiustato per numero di visite prenatali, età materna alla gravidanza, fumo, precedenti interruzioni di gravidanza, precedente parto pretermine, multiparità, etnia, assunzione di prodotti forniti dal *Programma speciale di nutrizione supplementare per donne, neonati e bambini durante la gravidanza*, livello di istruzione e IMC pre-gravidico. Un'associazione inversa è stata riscontrata per alti z-score dell'incremento ponderale (3° quartile: ORa 0,59; IC95% 0,58-0,60; 4° quartile: ORa 0,49; IC95% 0,48-0,50). Lo z-score totale dell'aumento ponderale è risultato associato a riduzione del rischio di parto post termine (ORa 0,49; IC95% 0,48-0,50). Nelle sole donne con IMC pregravidico normopeso, un **basso z-score dell'aumento ponderale** (1° quartile: ORa 1,17; IC95% 1,15-1,20) e **z-score più elevati dell'aumento ponderale** (3° quartile: ORa 1,46; IC95% 1,43-1,49) (4° quartile: ORa 3,07; IC95% 3,02-3,13) sono risultati associati ad aumentato rischio di parto pretermine. Un **basso z-score** è risultato positivamente associato a un rischio aumentato di parto post termine (1° quartile: ORa 1,19; IC95% 1,16-1,22). **Più elevati z-score** erano associati a un rischio ridotto di parto post termine (3° quartile: ORa 0,80; IC95% 0,78-0,82; 4° quartile: ORa 0,56; IC95% 0,54-0,57).

Uno studio di coorte osservazionale condotto in Cina (Wu *et al.*, 2023), ha valutato l'associazione tra l'incremento ponderale in gravidanza e parto pretermine. Sono state incluse nella coorte donne con gravidanza singola arruolate nel primo trimestre presso un centro di riferimento provinciale tra gennaio 2020 e giugno 2021, previo consenso informato. Ai fini dell'analisi sono state considerate esclusivamente le donne classificate a basso rischio di parto pretermine (n. 3.480), definite come assenza di precedenti parti pretermine o aborti tardivi, lunghezza cervicale ≥ 25 mm tra 16 e 24 settimane, intervallo tra gravidanze ≥ 12 mesi e assenza di pregressa chirurgia cervicale. Tra queste, sono state incluse nell'analisi finale le donne che hanno partorito un neonato singolo vivo dopo le 28 settimane di gestazione. Nel gruppo a basso rischio, 491 (14,11%) donne erano sottopeso, 2.199 (63,19%) normopeso, 699 (20,09%) sovrappeso e 91 (2,61%) obese. Durante la gravidanza, 895 (25,55%), 1.669 (47,96%) e 916 (26,49%) donne hanno presentato rispettivamente un incremento ponderale gestazionale insufficiente, adeguato ed eccessivo. Un incremento ponderale insufficiente secondo i criteri IOM era associato ad aumentato rischio di parto pretermine dopo aggiustamento per IMC pregravidico, età materna, livello di istruzione, cittadinanza, parità e sesso fetale (ORa 1,49; IC95% 1,11-2,09). Le donne con IMC pregravidico normopeso ed aumento ponderale insufficiente hanno mostrato un rischio aumentato di parto pretermine (OR 1,77, IC95% 1,16-2,78) rispetto alle donne con IMC pregravidico normopeso ed aumento ponderale adeguato.

Aumento ponderale, diabete gestazionale e ipertensione indotta dalla gravidanza

Uno studio di coorte retrospettivo condotto in Oman (Shekalili *et al.*, 2024) che ha incluso 763 donne con gravidanza fisiologica e IMC pre-gravidico normopeso che hanno partorito tra il 1°

agosto 2021 e il 30 giugno 2022 in un centro ospedaliero di riferimento, ha valutato l'associazione tra incremento ponderale in gravidanza, classificato secondo IOM, ed esiti materni e neonatali. La raccolta dei dati è stata effettuata tra giugno e novembre 2022, periodo durante il quale sono state valutate 6.611 donne che avevano partorito presso l'ospedale in studio tra il 1° agosto 2021 e il 30 giugno 2022. Tra queste, 1.804 soddisfacevano i criteri di inclusione e sono state identificate come potenziali partecipanti. Delle 1.804 donne eleggibili, 1.041 non sono state incluse a causa di documentazione prenatale incompleta o perché avevano ricevuto assistenza prenatale presso cliniche private. Al termine del processo di selezione, sono state incluse nello studio 763 donne con documentazione clinica completa. L'IMC medio pre-gravidico era pari a 21,57 (DS=1,84). Per quanto riguarda i pattern di incremento ponderale gestazionale (GWG), l'analisi descrittiva ha evidenziato che l'aumento medio di peso è risultato maggiore nel secondo trimestre (media 7,87 kg; DS = 2,63), seguito dal terzo trimestre (media 4,75 kg; DS = 1,51) e dal primo trimestre (media 1,28 kg; DS = 1,72). L'incremento ponderale totale medio durante la gravidanza è stato pari a 13,90 kg (DS = 4,63). Le donne con aumento ponderale superiore ai criteri raccomandati da IOM, rispetto alle donne con un adeguato aumento ponderale, hanno mostrato un maggior rischio di sviluppare diabete gestazionale (58,1% *vs*, 0,2%; $p < 0,01$) e ipertensione indotta dalla gravidanza (7,0% *vs*, 0,2%; $p < 0,01$); prove di qualità bassa secondo GRADE.

Bibliografia

- Beaudrot ME, Elchert JA, DeFranco EA. Influence of gestational weight gain and BMI on caesarean delivery risk in adolescent pregnancies. *Journal of Perinatology* 2016;36(8):612-617.
- Beyerlein A, Schiessl B, Lack N, *et al*. Associations of gestational weight loss with birth-related outcome: A retrospective cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2011;118(1):55-61
- Blomberg M. Maternal and neonatal outcomes among obese women with weight gain below the new institute of medicine recommendations. *Obstetrics and Gynecology*. 2011;117(5): 1065-1070.
- Breckenkamp J, Razum O, Henrich W, *et al*. Effects of maternal obesity, excessive gestational weight gain and fetal macrosomia on the frequency of caesarean deliveries among migrant and non-migrant women- a prospective study. *Journal of Perinatal Medicine*. 2019;47(4):402-408
- Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006;93(3): 269-274
- Chen CN, Chen HS, Hsu HC. Maternal Pre-pregnancy Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Risk of Adverse Perinatal Outcomes in Taiwan: A Population-Based Birth Cohort Study. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(4)
- Chen YC, Lai YJ, Su ST, *et al*. Higher gestational weight gain and lower serum estradiol levels are associated with increased risk of preeclampsia after in vitro fertilization. *Pregnancy Hypertension* 2020;22:126-131
- Chen-Xu J, Coelho A. Association between Body Mass Index and Gestational Weight Gain with Obstetric and Neonatal Complications in Pregnant Women with Gestational Diabetes. *Acta Medica Portuguesa*. 2022;35(13)
- Chuang YC, Huang L, Lee WY, *et al*. The association between weight gain at different stages of pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2022;13(2): 359-366
- Di Benedetto A, D'anna R, Cannata ML *et al*. Effects of pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on perinatal outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes & metabolism*. 2012;38(1): 63-7.

- Eloranta AM, Gunnarsdottir I, Thorisdottir B, *et al.* The combined effect of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of pre-labour and intrapartum caesarean section—The ICE-MCH study. *Plos One* 2023;18(1): e0280060.
- Enomoto K, Aoki S, Toma R, *et al.* Pregnancy Outcomes Based on Pre-Pregnancy Body Mass Index in Japanese Women. *PloS one*. 2016;11(6): e0157081
- Flick AA, Brookfield KF, de la Torre L, *et al.* Excessive weight gain among obese women and pregnancy outcomes. *American journal of perinatology*. 2010;27(4): 333-8
- Gaillard R, Durmus B, Hofman A, *et al.* Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity*. 2013;21(5): 1046-1055.
- Gante I, Amaral N, Dores J, *et al.* Impact of gestational weight gain on obstetric and neonatal outcomes in obese diabetic women. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2015;15(1): 249.
- Gavard J. Gestational Weight Gain and Maternal and Neonatal Outcomes in Underweight Pregnant Women: A Population-Based Historical Cohort Study. *Maternal & Child Health Journal*. 2017;21(5): 1203-1210.
- Gawade P, Markenson G, Bsat F, *et al.* Association of gestational weight gain with 52aesarean delivery rate after labor induction. *Journal of Reproductive Medicine*. 2011;56(3): 95-102.
- Graham LE, Brunner H, Larissa R, Thompson ME, *et al.* Does amount of weight gain during pregnancy modify the association between obesity and caesarean section delivery?. *Birth*. 2014;41(1): 93-9.
- Haile ZT, Chavan B, Teweldeberhan AK, *et al.* Gestational weight gain and unplanned or emergency 52aesarean delivery in the United States. *Women and Birth*. 2019;32(3): 263-269.
- Harper LM, Chang JJ, Macones GA. Adolescent pregnancy and gestational weight gain: do the Institute of Medicine recommendations apply?. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(2): 140e1-8.
- Haugen M, Brantsaeter AL, Winkvist A, *et al.* Associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with pregnancy outcome and postpartum weight retention: A prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014;14(1): 201.
- Hautier S, Capmas P, Houllier M. Evaluation of the impact of body mass index < 18,5 kg/m2 in early pregnancy on obstetric and neonatal outcomes. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2022;51(8): 102438
- Hung TH, Hsieh TT. Pregestational body mass index, gestational weight gain, and risks for adverse pregnancy outcomes among Taiwanese women: A retrospective cohort study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016;55(4): 575-581.
- Institute of Medicine (IOM). *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington, DC: National Academies Press; 2009
- Kiefer MK, Adebayo A, Cleary E, *et al.* Gestational Weight Gain and Adverse Maternal and Neonatal Outcomes for Pregnancies Complicated by Pregestational and Gestational Diabetes. *American Journal of Perinatology*. 2022;39(7): 691-698.
- Kirchengast S, Fellner J, Haury J, *et al.* The Impact of Higher Than Recommended Gestational Weight Gain on Fetal Growth and Perinatal Risk Factors—The IOM Criteria Reconsidered. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2024;21(2):147.
- Kominiarek MA, Seligman NS, Dolin C *et al.* Gestational weight gain and obesity: is 20 pounds too much?. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;209(3): 214.e1-11.

■ Appendix SNLG 1/2025 Pt. 2

- Langford A, Joshi C, Chang JJ *et al.* Does gestational weight gain affect the risk of adverse maternal and infant outcomes in overweight women?. *Maternal and child health journal.* 2011;15(7): 860-5.
- Lautredou M, Pan-Petes B, Dupre PF, *et al.* Excessive gestational weight gain is an independent risk factor for gestational diabetes mellitus in singleton pregnancies: Results from a French cohort study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2022;275: 31-36.
- Liang CC, Chao M, Chang SD, *et al.* Pregnancy weight gain may affect perinatal outcomes, quality of life during pregnancy, and child-bearing expenses: an observational cohort study. *Archives of gynecology and obstetrics.* 2021;304(3): 599-608.
- Lipworth H, Barrett JFR, Murphy KE, *et al.* Gestational weight gain in twin gestations and pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2022;129(6): 868-879.
- McCurdy RJ, Delgado DJ, Baxter JK, *et al.* Influence of weight gain on risk for 54cesarean delivery in obese pregnant women by class of obesity: pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS). *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2022;35(14): 2781-2787.
- Morken NH, Klungsoyr K, Magnus P, *et al.* Pre-pregnant body mass index, gestational weight gain and the risk of operative delivery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2013;92(7): 809-815
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- NICE. Maternal and child nutrition: nutrition and weight management in pregnancy, and nutrition in children up to 5 years. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. (NG247).
- Nohr EA, Vaeth M, Baker JL *et al.* Combined associations of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain with the outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;87(6): 1750-1759.
- Park S, Sappenfield WM, Bish C, *et al.* Assessment of the Institute of Medicine recommendations for weight gain during pregnancy: Florida, 2004-2007. *Maternal and child health journal.* 2011;15(3): 289-301
- Premru-Srsen T, Kocic Z, Fabjan Vodusek V, *et al.* Total gestational weight gain and the risk of preeclampsia by pre-pregnancy body mass index categories: A population-based cohort study from 2013 to 2017. *Journal of Perinatal Medicine.* 2019;47(6): 585-591.
- Santos S, Voerman E, Amiano P *et al.* Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2019;126(8): 984-995.
- Shekaili HA, Hashmi I, Omari O. Gestational weight gain and its association with maternal and neonatal outcomes among pregnant women with normal pre-pregnancy body mass index from a Middle Eastern country. *Midwifery.* 2024;130:103929.
- Simko M, Totka A, Vondrova D, *et al.* Maternal Body Mass Index and Gestational Weight Gain and Their Association with Pregnancy Complications and Perinatal Conditions. *International journal of environmental research and public health.* 2019;16(10).
- Tanigawa K, Kawanishi Y, Ikehara S, *et al.* Association between gestational weight gain and risk of overweight at 3 years old: The Japan Environment and Children's Study. *Pediatric Obesity.* 2023, 18.1: e12978.
- Voerman E, Santos S, Golab BP *et al.* Maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of overweight and obesity across childhood: An individual participant data meta-analysis. *PloS Medicine.* 2019;16(2): e1002744
- Whitaker KM, Ryan R, Becker C, *et al.* Gestational Weight Gain in Twin Pregnancies and Maternal and Child Health: An Updated Systematic Review. *Journal of Women's Health.* 2022;31(3): 362-381

- Wu Q, Li H, Wei W, *et al.* The Rate of Gestational Weight Gain are Associated with Preterm Birth in Pregnant Women at Low Risk for Preterm Birth: A Single-Center, Observational Study. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2023; 50(1):6.
- Yee LM, Cheng YW, Inturrisi M, *et al.* Gestational weight loss and perinatal outcomes in overweight and obese women subsequent to diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obesity*. 2013;21(12): e770-e774
- Yin B, Hu L, Wu K, Sun Y, *et al.* Maternal gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in non-diabetic women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2023;43(2):2255010.
- Zhu Y, Zhang J, Li Q, *et al.* Association between gestational weight gain and preterm birth and post-term birth: a longitudinal study from the National Vital Statistics System database. *BMC Pediatr*. 2023;23:127

Incremento ponderale

Quesito	
Quali interventi sono efficaci per promuovere un appropriato incremento ponderale in gravidanza?	
Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; NICE. Maternal and child nutrition: nutrition and weight management in pregnancy, and nutrition in children up to 5 years. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. (NG247).
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	5: Momodu <i>et al.</i> , 2024, Roland <i>et al.</i> , 2023, Saidi <i>et al.</i> , 2023, Téoule <i>et al.</i> , 2024, Zaman <i>et al.</i> , 2023,
Tipologia studi inclusi	1 Studio di coorte retrospettivo 1 Revisione sistematica 2 Studi clinici randomizzati controllati 1 Studio quasi sperimentale

Descrizione narrativa delle prove

Prove incluse nel documento di riferimento (NICE 2025)

La revisione sistematica (NICE, 2025) ha incluso 52 studi, di cui 1 revisione sistematica di 117 studi (Teede *et al.*, 2022), una metanalisi basata sui dati dei singoli pazienti (IPD) di 17 studi (Liu *et al.*, 2022), 46 trial clinici controllati randomizzati (Atkinson *et al.*, 2022; Basu *et al.*, 2021; Brownfoot *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2023; Corcoy *et al.*, 2020; Coughlin *et al.*, 2020; Daley *et al.*, 2015; Darvall *et al.*, 2020; Deng *et al.*, 2022; Ding *et al.*, 2021; Downs *et al.*, 2021; Estevez Burns *et al.*, 2022; Garmendia *et al.*, 2020; Garmendia *et al.*, 2021; Goletzke *et al.*, 2021; Gonzalez-Plaza *et al.*, 2022; Hajian *et al.*, 2020; Halkjær *et al.*, 2020; Holmes *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Hull *et al.*, 2020; Kafatos *et al.*, 1989; Kodama *et al.*, 2021; Krebs *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2021; Mackeen *et al.*, 2022; Nagpal *et al.*, 2020; Olds *et al.*, 1986; Peacock *et al.*, 2020; Sadiya *et al.*, 2022; Sandborg *et al.*, 2021; Sartorelli *et al.*, 2022; Singh *et al.*, 2020; Thomas *et al.*, 2022; Viegas *et al.*, 1982; Xu *et al.*, 2022; Yamada *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2022; and Zhao *et al.*, 2022; Garmendia *et al.*, 2020; Geiker *et al.*, 2022; Hajian *et al.*, 2020; Khan *et al.*, 2021; Krebs *et al.*, 2022; Singh *et al.*, 2020), quattro studi con esiti aggiuntivi o dati rilevanti per gli RCT inclusi in Teede *et al.*, 2022 (Barakat *et al.*, 2009a; Barakat *et al.*, 2009b; Garnæs *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017).

Gli studi inclusi nella revisione sistematica NICE (2025) sono stati classificati in accordo al tipo di intervento considerato: dieta, attività fisica, combinazione di attività fisica e dieta, interventi misti (qualsiasi altro tipo di intervento che non prevedesse in modo strutturato o chiaro componenti legati alla dieta o all'attività fisica).

Dieta

Dodici degli studi inclusi hanno valutato l'efficacia della dieta nel promuovere un appropriato incremento ponderale rispetto all'assistenza di routine. Non sono emerse differenze statisticamente significative rispetto all'incremento ponderale (MD -2,07 kg; IC95% -4,33-0,18)

nelle diverse categorie di IMC pregravidico. Le prove disponibili per le diverse comparazioni dietetiche, considerate negli studi inclusi, sono state valutate di qualità bassa o molto bassa. Non sono state riportate differenze statisticamente significate rispetto all'efficacia nella promozione di un incremento ponderale appropriato per nessuno dei confronti di regimi dietetici considerati: dieta a base di cereali raffinati *vs.* dieta a base di cereali integrali (qualità delle prove molto bassa); dieta con integrazione di micronutrienti multipli *vs.* dieta senza integrazioni (qualità delle prove bassa); dieta con integrazione di nutrienti a base lipidica in piccole quantità *vs.* dieta senza integrazioni (qualità delle prove bassa).

Attività fisica

Trentaquattro degli studi inclusi hanno confrontato l'efficacia dell'attività fisica nel promuovere un appropriato incremento ponderale *vs.* assistenza di routine. Gli studi inclusi presentavano un'elevata eterogeneità, una qualità bassa o molto bassa e non hanno mostrato differenze statisticamente significative rispetto alle cure standard (MD -0,74 kg; IC95% -1,15,-0,33),

Intervento combinato di dieta e attività fisica

Venticinque degli studi inclusi hanno confrontato l'intervento combinato di dieta e attività fisica *vs.* l'assistenza di routine nelle diverse classi di IMC pregravidico. Non sono emerse differenze statisticamente significative nell'incremento ponderale con un follow-up a 28 settimane di gestazione (MD -0,91 kg; IC95% -1,55-0,27).

Uno studio (Li *et al.*, 2021) ha riportato una riduzione statisticamente significativa dell'incremento ponderale nel primo trimestre (MD -1,76 kg; IC95% -2,1-1,42), secondo trimestre (MD -4 kg; IC95% -4,44-3,56) e terzo trimestre (MD -7,45 kg; IC95% -8,09-6,81) nelle donne che hanno ricevuto l'intervento combinato attività fisica e dieta rispetto alle donne che hanno ricevuto l'assistenza di routine (qualità delle prove moderata)

Interventi misti

Trentuno degli studi inclusi hanno confrontato interventi misti *vs.* assistenza di routine, senza osservare differenze statisticamente significative nell'incremento ponderale (MD -0,17 kg; IC95% -0,52-0,18) nelle diverse classi di IMC pregravidico.

Prove selezionate dalla revisione sistematica condotta per questa linea guida

Dieta

Uno studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti (Momodu *et al.*, 2023), che ha incluso 28.109 donne con gravidanza fisiologica assistite nel periodo 2015-2019, ha confrontato un intervento di assistenza prenatale di gruppo (n. 568), il programma CenteringPregnancy (CP), con l'assistenza prenatale individuale (n. 27.541). Il programma includeva vari elementi, tra cui un intervento nutrizionale mirato a promuovere un'alimentazione sana e l'allattamento, accompagnato da esercizio fisico moderato e attività sicure durante la gravidanza. Le partecipanti erano monitorate rispetto all'assunzione alimentare e all'aumento di peso, con consulenze personalizzate offerte da nutrizionisti per adattare la dieta alle necessità individuali. Il programma

prevedeva la formazione dei professionisti (medici, infermieri, nutrizionisti) per facilitare le sessioni di gruppo, con focus sulla promozione di cambiamenti comportamentali e sociali per favorire una gravidanza sana e migliorare gli esiti di salute perinatali. L'incremento ponderale è stato valutato adottando tre differenti criteri: (1) differenza tra peso al momento del parto e peso pre-gravidico; (2) classificazione dell'aumento di peso come insufficiente, adeguato o eccessivo in accordo con le categorie raccomandate IOM (2009); (3) tasso settimanale di aumento ponderale definito adeguato se pari a 0,5, 0,4, 0,4 e 0,2 kg/settimana per le categorie di IMC pregravidico. I risultati hanno mostrato un incremento ponderale in gravidanza, definito sia come aumento totale di peso (coefficiente $-0,041$; IC95% $-0,68-0,61$) sia come tasso settimanale di aumento di peso (coefficiente $-0,006$; IC95% $-0,032-0,021$), aggiustato per età materna, etnia, scolarità, parità, fumo, IMC pregravidico ed epoca gestazionale alla presa in carico, simile tra le partecipanti, indipendentemente dal tipo di assistenza prenatale ricevuta (CP *vs.* assistenza prenatale individuale). In tutti i modelli di analisi considerati non si sono osservate differenze statisticamente significative nel gruppo CP rispetto al gruppo assistenza prenatale individuale per quanto riguarda l'aumento di peso gestazionale insufficiente o eccessivo. La partecipazione al programma CP, confrontata all'assistenza prenatale individuale, è risultata associata a una probabilità inferiore, statisticamente non significativa (RRa 0,97; IC95% 0,81-1,2), di incremento ponderale totale superiore e a una probabilità inferiore, statisticamente non significativa (RRa 0,97; IC95% 0,81-1,31), di incremento ponderale totale inferiore ai criteri raccomandati IOM.

Attività fisica

Uno studio clinico controllato randomizzato condotto in Danimarca (Roland *et al.*, 2023), che ha incluso 219 donne con gravidanza fisiologica arruolate nel periodo 2018-2020 presso centri ostetrici ospedalieri, ha confrontato l'assistenza di routine con due differenti interventi per supportare l'esercizio fisico in gravidanza: un programma di esercizio fisico strutturato e supervisionato (EXE) e un counseling motivazionale sull'attività fisica (MOT). Alle donne del gruppo EXE (n. 87) sono state offerte sessioni di allenamento supervisionato di un'ora a intensità moderata tre volte a settimana, che includevano due sessioni in palestra e una in piscina. Le sessioni in palestra consistevano in una combinazione di allenamento aerobico e di resistenza, con 30 minuti di allenamento su bicicletta stazionaria e 30 minuti di altri esercizi, come l'uso di bande elastiche. In piscina, le partecipanti svolgevano 15 minuti di nuoto e 45 minuti di esercizi in acqua con l'uso di piastre, palloni e altri supporti. Alle donne del gruppo MOT (n. 87) sono state offerte quattro sessioni individuali e tre sessioni di gruppo di counseling motivazionale sull'attività fisica della durata di 1-2 ore durante la gravidanza, insieme a un messaggio di testo personalizzato inviato una volta alla settimana per motivare a incrementare l'attività fisica. Il BMI pre-gravidico (kg/m^2) è stato calcolato sulla base del peso e dell'altezza auto-riferiti dalle partecipanti prima della gravidanza. L'attività fisica, comprensiva di attività di intensità moderata o vigorosa (minuti a settimana), passi giornalieri e chilocalorie attive giornaliere, è stata misurata in modo continuo dall'inclusione fino al parto mediante un tracker da polso (Garmin Vivosport). Non sono state osservate differenze statisticamente significative ($p=0,538$) nelle stime di incremento ponderale tra i gruppi alla 12^a settimana di gestazione ($p=0,310$) e alla 28^a settimana di gestazione ($p=0,396$). L'incremento ponderale totale a 40 settimane di età gestazionale è risultato pari a 14,9 kg (IC95% 13,6-16,1) nel gruppo controllo, 15,7 kg (IC95% 14,7-16,7) nel gruppo EXE e 15,0 kg (IC95% 13,6-16,4) nel gruppo MOT. Le comparazioni per coppie di gruppi non hanno mostrato differenze statisticamente significative nell'incremento ponderale tra le donne che hanno ricevuto l'intervento MOT e il programma EXE (MD $-0,7$ kg; IC95% $-2,6-$

1,3), tra le donne che hanno ricevuto l'intervento MOT e il gruppo controllo (MD 0,2 kg; IC95% -2,0-2,3) o tra le donne che hanno ricevuto il programma EXE e il gruppo controllo (MD 0,8 kg; IC95% -1,1-2,7).

Uno studio quasi-sperimentale condotto in Canada (Saidi *et al.*, 2023), che ha incluso 816 donne con gravidanza fisiologica assistite nel periodo compreso tra novembre 2019 e settembre 2021 in contesti di cure primarie, ha valutato l'efficacia di un intervento educativo combinato alla prescrizione di attività fisica nel promuovere un appropriato incremento ponderale in gravidanza. Alle donne del gruppo intervento (n. 422) è stata offerta una sessione educativa sull'attività fisica in gravidanza da parte di un infermiere, un opuscolo esplicativo con infografiche a supporto dell'educazione e una prescrizione personalizzata di attività fisica rilasciata da un medico precedentemente formato secondo il modello sviluppato da Exercise is Medicine Canada (EMC). Le donne del gruppo di controllo (n. 394) hanno ricevuto alla prima visita prenatale una informazione generale relativa all'attività fisica e all'incremento ponderale della durata di circa un minuto da parte di una infermiera. Il gruppo intervento e il gruppo che ha ricevuto assistenza standard non differivano in modo statisticamente significativo per quanto riguarda età media materna, peso pre-gravidico medio e BMI pre-gravidico. Anche le categorie di BMI, lo stato civile, il livello di istruzione, l'etnia, l'età gestazionale alla prima visita, la durata della gravidanza, la parità e la storia di diabete gestazionale, ipertensione gestazionale, depressione o ansia risultavano simili tra i due gruppi. Tuttavia, durante la gravidanza, le donne del gruppo di controllo hanno effettuato in media un numero maggiore di visite ostetriche rispetto a quelle del gruppo di intervento (10,4 *vs.* 9,6 visite; $p < 0,001$). Le donne che hanno ricevuto l'intervento educativo combinato alla prescrizione di attività fisica hanno mostrato una minore probabilità di incremento ponderale superiore ai criteri raccomandati IOM per tutte le categorie di IMC pregravidico (ORa 0,71; IC95% 0,50-0,99). I risultati dell'analisi di sensibilità, che ha escluso le donne che hanno sviluppato diabete gestazionale, sono risultati coerenti (ORa 0,71; IC95% 0,49-0,99).

Pilates

Una revisione sistematica della letteratura (Zaman *et al.*, 2023), che ha incluso 13 studi condotti in diversi Paesi (prevalentemente Asia ed Europa) pubblicati tra il 2012 e il 2022, ha valutato l'impatto del Pilates sugli esiti di salute materni e neonatali. Sono stati inclusi nove RCT valutati a rischio moderato di bias, tre studi non-RCT a rischio da basso a moderato e uno studio di coorte retrospettivo di qualità discreta, per un campione totale di 719 donne in gravidanza.

Cinque studi, di cui quattro trial clinici randomizzati e uno studio di coorte retrospettivo, sono stati inclusi nella metanalisi per valutare l'effetto del Pilates sull'incremento ponderale medio durante la gravidanza. Gli studi sono stati classificati di qualità moderata-bassa. Nelle donne che hanno praticato Pilates (n. 109) è stato osservato un minor incremento ponderale medio in gravidanza (MD -3,48 kg; IC95% -6,17 - -0,79) rispetto alle donne che non hanno praticato Pilates (n. 139).

Promozione del benessere biopsicosociale

Uno studio clinico controllato randomizzato condotto in Germania (Téoule *et al.*, 2024), che ha incluso 97 donne con gravidanza fisiologica arruolate nel periodo 2020-2022 presso un centro universitario, ha confrontato l'assistenza di routine (n. 48) con il programma Healthy Birth (n. 49), finalizzato alla promozione del benessere biopsicosociale e al supporto di stili di vita salutari.

Le donne nel gruppo intervento hanno ricevuto la supervisione di un team multidisciplinare di ostetriche e medici appositamente formati, sei sessioni individuali di coaching sulla salute svolte in modalità virtuale e l'accesso all'app Buddy Healthcare per la condivisione di materiali educativi, la facilitazione della comunicazione e la raccolta di dati sull'attività fisica, inclusa la media dei passi giornalieri comunicata settimanalmente. La proporzione di partecipanti che ha avuto un incremento ponderale entro i criteri raccomandati IOM è risultata più elevata nel gruppo intervento rispetto al gruppo controllo (47% *vs.* 26%; $p=0,048$). La probabilità di incremento ponderale superiore ai criteri raccomandati IOM è risultata maggiore nelle donne che non hanno ricevuto l'intervento (55% *vs.* 31%; $p=0,026$). Non sono emerse differenze statisticamente significative nell'incremento di peso assoluto tra i due gruppi; tuttavia, le donne del gruppo intervento hanno acquisito in media meno peso rispetto al gruppo controllo ($-1,43$ kg; IC95% $-0,41$ - $3,28$). La qualità delle prove è stata giudicata bassa secondo GRADE.

Bibliografia

- Atkinson SA, Maran A, Dempsey K, *et al.* Be Healthy in Pregnancy (BHIP): a randomized controlled trial of nutrition and exercise intervention from early pregnancy to achieve recommended gestational weight gain. *Nutrients*. 2022; 14(4): 810
- Barakat R, Lucia A, Ruiz JR. Resistance exercise training during pregnancy and newborn's birth size: A randomised controlled trial. *International Journal of Obesity*. 2009a; 33(9): 1048-1057
- Barakat R, Ruiz JR, Stirling JR, *et al.* Type of delivery is not affected by light resistance and toning exercise training during pregnancy: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009b; 201(6): e1-590
- Basu A, Feng D, Planinic P, *et al.* Dietary blueberry and soluble fiber supplementation reduces risk of gestational diabetes in women with obesity in a randomized controlled trial. *Journal of Nutrition*. 2021; 151(5): 1128-1138
- Broekhuizen K, Simmons D, Devlieger R, *et al.* Cost-effectiveness of healthy eating and/or physical activity promotion in pregnant women at increased risk of gestational diabetes mellitus: economic evaluation alongside the DALI study, a European multicenter randomized controlled trial. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2018; 15(1): 23.
- Chen HH, Lee CF, Huang JP, *et al.* Effectiveness of a nurse-led mHealth app to prevent excessive gestational weight gain among overweight and obese women: A randomized controlled trial. *Journal of Nursing*. 2023; 55(1): 304-318.
- Corcoy R, Mendoza LC, Simmons D, *et al.* The DALI vitamin D randomized controlled trial for gestational diabetes mellitus prevention: No major benefit shown besides vitamin D sufficiency. *Clinical Nutrition*. 2020; 39(3): 976-984.
- Coughlin JW, Martin LM, Henderson J, *et al.* Feasibility and acceptability of a remotely-delivered behavioural health coaching intervention to limit gestational weight gain. *Obesity Science and Practice*. 2020; 6(5): 484-493.
- Daley AJ, Jolly K, Jebb SA, *et al.* Feasibility and acceptability of regular weighing, setting weight gain limits and providing feedback by community midwives to prevent excess weight gain during pregnancy: Randomised controlled trial and qualitative study. *BMC Obesity*. 2015; 2(1): 35.
- Darvall JN, Wang A, Nazeem MN, *et al.* A Pedometer-guided physical activity intervention for obese pregnant women (the Fit MUM Study): randomized feasibility study. *JMIR mHealth and uHealth*. 2020; 8(5): e15112.

- Deng Y, Hou Y, Wu L, *et al.* Effects of diet and exercise interventions to prevent gestational diabetes mellitus in pregnant women with high-risk factors in china: a randomized controlled study. *Clinical Nursing Research*. 2022; 31(5): 836-847.
- Ding B, Gou B, Guan H, *et al.* WeChat-assisted dietary and exercise intervention for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight/obese pregnant women: a two-arm randomized clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021; 304(3): 609-618.
- Downs DS, Savage JS, Rivera DE, *et al.* Adaptive, behavioral intervention impact on weight gain, physical activity, energy intake, and motivational determinants: results of a feasibility trial in pregnant women with overweight/obesity. *Journal of Behavioral Medicine*. 2021; 44(5): 605-621.
- Estevez Burns R, Hare ME, Andres A, *et al.* An interim analysis of a gestational weight gain intervention in military personnel and other TRICARE beneficiaries. *Obesity*. 2022; 30(10): 1951-1962.
- Garmendia ML, Corvalan C, Araya M, *et al.* Effectiveness of a normative nutrition intervention in Chilean pregnant women on maternal and neonatal outcomes: The CHiMINCs study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2020; 112(4): 991-1001
- Garnaes KK, Nyrnes SA, Salvesen KA, *et al.* Effect of supervised exercise training during pregnancy on neonatal and maternal outcomes among overweight and obese women. Secondary analyses of the ETIP trial: A randomised controlled trial. *PLoS ONE*. 2017; 12(3): e0173937.
- Geiker NRW, Magkos F, Ziegenberg H, *et al.* A high-protein low-glycemic index diet attenuates gestational weight gain in pregnant women with obesity: The “An optimized programming of healthy children” (APPROACH) randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2022; 115(3): 970-979.
- Goletzke J, De Haene J, Stotland NE, *et al.* Effect of a low-glycemic load diet intervention on maternal and pregnancy outcomes in obese pregnant women. *Nutrients*. 2021; 13(3).
- Gonzalez-Plaza E, Bellart J, Arranz A, *et al.* Effectiveness of a step counter smartband and midwife counseling intervention on gestational weight gain and physical activity in pregnant women with obesity (Pas and Pes Study): randomized controlled trial. *JMIR mHealth and uHealth*. 2022; 10(2): e28886.
- Hajian S, Aslani A, Sarbakhsh P, *et al.* The effectiveness of healthy lifestyle interventions on weight gain in overweight pregnant women: A cluster-randomized controlled trial. *Nursing Open*. 2020; 7(6): 1876-1886.
- Halkjær SI, de Knecht VE, Lo B, *et al.* Multistrain probiotic increases the gut microbiota diversity in obese pregnant women: Results from a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Current Developments in Nutrition*. 2020; 4(7): nzaa095.
- Holmes H, Palacios C, Wu Y, *et al.* Effect of a short message service intervention on excessive gestational weight gain in a low-income population: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020; 12(5): 1428.
- Huang RC, Silva D, Beilin L, *et al.* Feasibility of conducting an early pregnancy diet and lifestyle e-health intervention: the Pregnancy Lifestyle Activity Nutrition (PLAN) project. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*. 2020; 11(1): 58-70.
- Hull HR, Herman A, Gibbs H, *et al.* The effect of high dietary fiber intake on gestational weight gain, fat accrual, and postpartum weight retention: A randomized clinical trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020; 20(1): 319.
- Kafatos AG, Vlachonikolis IG, Codrington CA. Nutrition during pregnancy: the effects of an educational intervention program in Greece. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1989; 50(5): 970-979.
- Khan GN, Ariff S, Kureishy S, *et al.* Effectiveness of wheat soya blend supplementation during pregnancy and lactation on pregnancy outcomes and nutritional status of their infants at 6 months of age in Thatta

■ Appendix SNLG 1/2025 Pt. 2

- and Sujawal districts of Sindh, Pakistan: a cluster randomized-controlled trial. *European Journal of Nutrition*. 2021; 60(2): 781-789.
- Kodama T, Obayashi Y, Tanimura S, *et al*. A randomized controlled trial on primigravid women of text messaging intervention offering pregnancy and childbirth support. *Journal of UOEH*. 2021; 43(3): 305-312.
- Krebs F, Lorenz L, Nawabi F, *et al*. Effectiveness of a brief lifestyle intervention in the prenatal care setting to prevent excessive gestational weight gain and improve maternal and infant health outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022; 19(10): 5863.
- Li CL, Wang YH, Wang JL, *et al*. Effect of individualized medical nutrition guidance on pregnancy outcomes in older pregnant women. *Journal of International Medical Research*. 2021; 49(8): 3000605211033193.
- Liu J, Willcox S, Wingard E, *et al*. A Behavioral Lifestyle intervention to limit gestational weight gain in pregnant women with overweight and obesity. *Obesity*. 2021; 29(4): 672-680.
- Mackeen AD, Young AJ, Lutchter S, *et al*. Encouraging appropriate gestational weight gain in high-risk gravida: A randomized controlled trial. *Obesity Science and Practice*. 2022; 8(3): 261-271.
- Momodu OA, Liu J, Crouch E, Chen B, *et al*. Evaluating the impact of centering pregnancy program versus individual prenatal care on gestational weight gain. *Journal of Women's Health*. 2024;33(3):345-354.
- Nagpal TS, Prapavessis H, Campbell CG, *et al*. Sequential introduction of exercise first followed by nutrition improves program adherence during pregnancy: a randomized controlled trial. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2020; 27(1): 108-118.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- NICE. Maternal and child nutrition: nutrition and weight management in pregnancy, and nutrition in children up to 5 years. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2025. (NG247).
- Olds DL, Henderson CR Jr, Tatelbaum R, *et al*. Improving the delivery of prenatal care and outcomes of pregnancy: a randomized trial of nurse home visitation. *Pediatrics*. 1986; 77(1): 16-28.
- Peacock L, Seed PT, Dalrymple KV, *et al*. The UK pregnancies better eating and activity trial (UPBEAT); pregnancy outcomes and health behaviours by obesity class. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(13): 1-17.
- Roland CB, Knudsen SD, Alomairah SA, *et al*. Effects of prenatal exercise on gestational weight gain, obstetric and neonatal outcomes: FitMum randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23:214.
- Sadiya A, Jakapure V, Shaar G, *et al*. Lifestyle intervention in early pregnancy can prevent gestational diabetes in high-risk pregnant women in the UAE: a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2022; 22(1): 668.
- Saidi L, Godbout PD, Morais-Savoie C, *et al*. Association between physical activity education and prescription during prenatal care and maternal and fetal health outcomes: a quasi-experimental study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23:496.
- Sandborg J, Soderstrom E, Henriksson P, *et al*. Effectiveness of a smartphone app to promote healthy weight gain, diet, and physical activity during pregnancy (healthymoms): randomized controlled trial. *JMIR mHealth and uHealth*. 2021; 9(3): e26091.
- Sartorelli DS, Crivellenti LC, Baroni NF, *et al*. Effectiveness of a minimally processed food-based nutritional counselling intervention on weight gain in overweight pregnant women: a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*. 2022.

- Singh JK, Acharya D, Paudel R, *et al.* Effects of female community health volunteer capacity building and text messaging intervention on gestational weight gain and hemoglobin change among pregnant women in Southern Nepal: a cluster randomized controlled trial. *Frontiers in Public Health*. 2020; 8: 312.
- Téoule J, Woll C, Ray J, Sütterlin M, *et al.* The effectiveness of integrated online health-coaching on physical activity and excessive gestational weight gain: a prospective randomized-controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2024;310(1):307-314.
- Thomas T, Xu F, Sridhar S, *et al.* A Web-Based mhealth intervention with telephone support to increase physical activity among pregnant patients with overweight or obesity: feasibility randomized controlled trial. *JMIR Formative Research*. 2022; 6(6): e33929.
- Viegas OA, Scott PH, Cole TJ, *et al.* Dietary protein energy supplementation of pregnant Asian mothers at Sorrento, Birmingham. II: selective during third trimester only. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*. 1982; 285(6342): 592-595.
- Wang C, Wei Y, Zhang X, *et al.* A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017; 216(4): 340-351.
- World Health Organization. *mHealth: New horizons for health through mobile technologies: second global survey on ehealth*. Geneva. World Health Organization; 2011.
- Xu MY, Guo YJ, Zhang LJ, *et al.* Effect of individualized weight management intervention on excessive gestational weight gain and perinatal outcomes: A randomized controlled trial. *PeerJ*. 2022; 10: e13067.
- Yamada P, Paetow A, Chan M, *et al.* Pregnancy outcomes with differences in grain consumption: a randomized controlled trial. *Journal of Perinatal Medicine*. 2022; 50(4): 411-418.
- Zaman AY. Obstetric, maternal, and neonatal outcomes after Pilates exercise during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2023;102(21): e33688.
- Zhang DY, Cheng DC, Cao YN, *et al.* The effect of dietary fiber supplement on prevention of gestational diabetes mellitus in women with pre-pregnancy overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Frontiers in Pharmacology*. 2022; 13: 922015.
- Zhao L, Zhang P, Zheng Q, *et al.* Does a MediDiet with additional extra virgin olive oil and pistachios reduce the incidence of gestational diabetes? *Endocrine Practice*. 2022; 28(2): 135-141.

Misurazione della pressione arteriosa

Quesito

Qual è in gravidanza l'efficacia della misurazione della pressione arteriosa?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; Henderson JT, Webber EM, Thomas RG, Vesco KK. Screening for Hypertensive Disorders of Pregnancy: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2023;330(11):1083–1091.
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	4: Slade <i>et al.</i> , 2023a, Slade <i>et al.</i> , 2023b, Wilson <i>et al.</i> , 2024a, Wilson <i>et al.</i> , 2024b
Tipologia studi inclusi	3 Revisioni sistematiche 1 Studio osservazionale

Descrizione narrativa delle prove

Lo screening per i disturbi ipertensivi in gravidanza è stato a lungo una componente centrale dell'assistenza prenatale (Henderson *et al.*, 2023).

La revisione sistematica adottata come documento di riferimento per questa linea guida (Henderson *et al.*, 2023) ha incluso 6 studi di qualità moderata, di cui 5 RCT (McDuffie *et al.*, 1996; Sikorki *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1997; Ross-McGill *et al.*, 2000; Tucker *et al.* 2022) e uno studio non randomizzato con coorte storica di controllo (Rhode *et al.*, 2007) per un totale di 10.165 donne. Gli studi hanno confrontato (a) la misurazione della PA a domicilio e (b) un numero ridotto di visite prenatali, con conseguente riduzione del numero di misurazioni della PA effettuate in gravidanza, *vs.* standard care, consistente nella routinaria rilevazione della PA in tutte le visite in gravidanza. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra le diverse strategie di screening e la standard care negli esiti di salute materni e neonatali considerati.

L'efficacia della misurazione della PA a domicilio, addizionale alla misurazione in ambulatorio, è stata considerata in uno studio randomizzato controllato di qualità moderata (Tucker *et al.*, 2022), condotto in Regno Unito, che ha arruolato 2.441 donne ad alto rischio di sviluppare preeclampsia. La misurazione della PA a domicilio, con invio di un feedback automatico tramite un'applicazione al professionista sanitario, in aggiunta alla rilevazione routinaria della PA in presenza, rispetto alla sola rilevazione routinaria della PA in presenza, non è risultata associata a una riduzione dell'esito primario composito, definito come una o più complicanze materne gravi associate ai disturbi ipertensivi in gravidanza: eclampsia; attacco ischemico transitorio; ictus; sindrome HELLP; edema polmonare; e coinvolgimento epatico, renale o ematologico (RR 0,79, IC95% 0,40-1,55). La differenza media tra i gruppi nel numero di giorni alla diagnosi del disturbo ipertensivo in gravidanza è risultata inferiore a 2 giorni (DS=1,6), una differenza statisticamente non significativa (IC95% -8,1-4,9).

La riduzione del numero di visite prenatali, *vs.* standard care, è stata considerata in 3 studi clinici controllati randomizzati (n. 5.203 donne a basso rischio) (McDuffie *et al.*, 1996; Sikorki *et al.*, 1996; Walker *et al.*, 1997). Le donne nel gruppo di intervento sono state assegnate a un

programma di visite prenatali ridotto (6-9 visite) rispetto al programma standard (≈ 14 visite), con un numero inferiore di misurazioni della PA in ambulatorio, nonché di altre procedure di counselling e screening. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i gruppi negli esiti considerati (preeclampsia, parto pretermine, mortalità perinatale, distacco di placenta ed emorragia post partum). Non sono state identificate differenze statisticamente significative nei livelli di ansia o depressione nel gruppo di donne che hanno ricevuto il programma di visite prenatali ridotto rispetto a quello standard.

La revisione sistematica di Wilson *et al.* (2024a) per valutare l'associazione tra la variabilità della PA da una visita all'altra (BPV) e gli esiti avversi in gravidanza ha incluso 8 studi pubblicati dal 2019 al 2022 (Kim *et al.*, 2018; Jieyu *et al.*, 2019; Magee *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Magee *et al.*, 2021; Tadic *et al.*, 2021a; Tadic *et al.*, 2021b; Gu *et al.*, 2022), per un totale di 138949 donne. Due studi erano cross-sectional (Tadic *et al.*, 2021a; Tadic *et al.*, 2021b), 6 erano studi retrospettivi (Kim *et al.*, 2018; Jieyu *et al.*, 2019; Magee *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020; Magee *et al.*, 2021; Gu *et al.*, 2022) di cui due analisi secondarie di trial clinici controllati e randomizzati (Magee *et al.*, 2020; Magee *et al.*, 2021). Quattro studi hanno escluso donne con PA elevata ($\geq 140/90$) o proteinuria prima della 20 settimana (Kim *et al.*, 2018; Jieyu *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2020; Gu *et al.*, 2022), due studi erano specificatamente ristretti a donne con ipertensione (Magee *et al.*, 2020; Magee *et al.*, 2021). La BPV è stata valutata principalmente tramite la deviazione standard (SD) e l'associazione con gli esiti considerati è stata aggiustata sia per i livelli di PA che per i fattori di rischio noti per esiti avversi in gravidanza. La BPV è risultata maggiore nei gruppi di donne ipertese, con livelli più elevati tra le donne con diagnosi di preeclampsia. Nella popolazione non selezionata e in quella a basso rischio è stata identificata un'associazione tra aumento della BPV sistolica e l'ipertensione gestazionale (OR=1,49; IC95% 1,44-1,54), l'ipertensione grave (OR=2,20, IC95% 1,98-2,46) oltre a un aumento della probabilità di SGA (OR=1,12; IC95% 1,03-1,23) e di neonato con basso peso alla nascita (OR=1,31; IC95% 1,11-1,53). Anche l'aumento della BPV diastolica si associa ad ipertensione gestazionale (OR=1,57; IC95% 1,51-1,63), ipertensione grave (OR=1,98, IC95% 1,79-2,20) oltre ad a un aumento della probabilità di SGA (OR=1,15; IC95% 1,06-1,26) e di neonato con basso peso alla nascita (OR=1,28; IC95% 1,09-1,50).

Uno studio osservazionale ha valutato l'associazione tra la variabilità della PA da una visita all'altra ed esiti avversi in gravidanza (Wilson *et al.*, 2024b). Questo studio, un'analisi secondaria dell'indagine di popolazione UK Southampton Women's Survey (Inskip *et al.*, 2006), ha incluse nell'analisi 3.158 primigravide che hanno partorito tra il 1998 e il 2007 con almeno tre rilevazioni della PA in gravidanza. Il 38,3% delle donne aveva una PA normale definita in accordo ai criteri ACC/AHA (Whelton *et al.*, 2018). Un'elevata BPV è risultata associata a un aumento in misura statisticamente significativa, aggiustato per età materna, IMC, media PAs/PAd e stato di fumatrice, del rischio attribuibile di: ipertensione gestazionale (RRa=1,15; IC95% 1,11-1,19), ipertensione grave (RRa=1,16; IC95% 1,11-1,21), preeclampsia (RRa=1,15; IC95% 1,16-1,21), parto pretermine < 37 settimane (RRa=1,09; IC95% 1,05-1,14), SGA (RRa=1,07; IC95% 1,03-1,11), e ricovero in terapia intensiva neonatale (RRa=1,09; IC95% 1,05-1,13). Un'analisi di sensibilità che ha escluso le donne con ipertensione cronica (n. 231) ha confermato l'associazione tra elevata BPV e gli stessi esiti.

Criteri diagnostici di alterazione della PA ed esiti di salute

Sono state incluse nella sintesi delle prove due revisioni sistematiche (Slade *et al.*, 2023a & 2023b) che hanno valutato l'associazione tra i valori di PA classificati in accordo ai criteri ACC-AHA

(Whelton *et al.*, 2018) rilevati rispettivamente prima della 20 settimana di gestazione e nella seconda metà della gravidanza, con il rischio di preeclampsia e di altri esiti perinatali avversi, quali complicanze materne gravi, parto pretermine, morte endouteriuna fetale, mortalità neonatale, SGA e ricovero in TIN.

La prima revisione sistematica (Slade *et al.*, 2023a) che ha valutato l'associazione tra i valori di PA, classificati in accordo ai criteri ACC-AHA (Whelton *et al.*, 2018), rilevati prima della 20^a settimana di gestazione e gli esiti di salute perinatali ha incluso 23 studi, di cui 12 retrospettivi osservazionali, 2 osservazionali prospettici e 9 analisi secondarie di studi clinici controllati randomizzati, per un totale di 661.828 donne. Circa la metà degli studi erano monocentrici e condotti in paesi ad alto reddito, per lo più in America (12 su 23). La maggior parte degli studi presentava un alto rischio di bias, principalmente legato alla selezione delle donne. La maggior parte delle partecipanti è stata arruolata nel secondo trimestre di gravidanza, solo alcune sono state reclutate nel primo trimestre. Dai risultati della metanalisi è emerso che il rischio di preeclampsia aumenta progressivamente tra le classi di ipertensione ACC-AHA, con RR 1,96 (IC95% 0,81-4,78) nella classe "PA elevata", RR 3,01 (IC95% 1,06-8,532) nella classe "Ipertensione stadio 1" e RR 7,87 (IC95% 1,76-35,11) nella classe "Ipertensione stadio 2", rispetto alla classe "PA normale". La variabilità tra gli studi era correlata all'entità dell'associazione, con associazioni più forti negli studi più ampi, a basso rischio di bias e con popolazioni non selezionate che includevano misurazioni multiple della PA di routine. Nessuna delle misurazioni della PA sistolica <120 mmHg/80, <130/80 mmHg o <140/90 mmHg è stata utile per escludere lo sviluppo di preeclampsia, riportando per tutti i criteri considerati rapporti di verosimiglianza negativa >0,2. Solo una misurazione della PA $\geq 140/90$ mmHg si è rivelata un buon predittore per lo sviluppo di preeclampsia, con un rapporto di verosimiglianza positiva pari a 5,95. Un progressivo aumento del rischio, al crescere delle classi di ipertensione ACC-AHA, è stato osservato anche per gli altri esiti avversi considerati. La classe "ipertensione stadio 2" ha mostrato una associazione staticamente significativa con esiti materni gravi (RR 3,5; IC95% 2,3-5,3), parto pretermine (RR 2,3; IC95% 1,1-4,6), mortalità perinatale (RR 2,4; IC95% 1,5-3,8) e SGA (RR 1,3; IC95% 1,0-1,6).

La seconda revisione sistematica (Slade *et al.*, 2023b) che ha valutato l'associazione tra i valori di PA, classificati in accordo ai criteri ACC-AHA (Whelton *et al.*, 2018), rilevati nella seconda metà della gravidanza e gli esiti di salute perinatali ha incluso 12 studi, di cui 1 retrospettivo osservazionale, 5 osservazionali prospettici e 6 analisi secondarie di studi clinici controllati randomizzati, per un totale di 251.172 donne. Dai risultati della metanalisi è emerso che il rischio di preeclampsia aumenta progressivamente e per tutte le classi di ipertensione ACC-AHA: RR 7,67 (IC95% 5,21-11,29) nella classe "PA elevata"; RR 8,33 (IC95% 5,84-11,88) nella classe "Ipertensione stadio 1"; RR 14,60 (IC95% 8,40-25,37) nella classe "Ipertensione stadio 2", rispetto alla classe "PA normale". Nella classe "Ipertensione stadio 2" il rischio di preeclampsia è risultato simile nei diversi intervalli di epoca gestazionale considerati: RR 10,10 (IC95% 6,09-16,75) tra 20-27 settimane di età gestazionale; RR 11,35; (IC95% 6,50-19,82) tra 28-32 settimane; RR 11,99; (IC95% 7,43-19,34) tra 33-36 settimane. Quando le soglie di PA sono state considerate come test diagnostico, solo la classe "Ipertensione stadio 2" si è rivelata un criterio diagnostico "eccellente" per lo sviluppo di preeclampsia, con rapporto di verosimiglianza positivo pari a 13,8 (IC95% 8,80-20,50) e un criterio diagnostico "moderato" per la condizione di eclampsia, morte materna, morte perinatale e ricovero neonatale in terapia intensiva con rapporto di verosimiglianza positivo rispettivamente pari a 2,69 (IC95% 1,21-5,58), 2,51 (IC95% 1,05-5,12), 2,45 (IC95% 1,22-5,07) e 2,06 (IC95% 1,92-2,22). Nessuna soglia di PA, inclusa la classe

“Ipertensione stadio 2”, può essere considerata un accurato riferimento per escludere alcuno degli esiti avversi considerati, riportando rapporti di verosimiglianza negativi superiori a 0,7. Sebbene la classe “ipertensione di stadio 1” nell’intervallo compreso tra 33 e 36 settimane di gestazione si sia dimostrata utile nell’identificare le donne a rischio di eclampsia, con un rapporto di verosimiglianza positivo pari a 6,7 (IC95% 1,13-21,50), la classe “Ipertensione di stadio 2” si è dimostrata la più utile, a qualsiasi intervallo di epoca gestazionale superiore a 20 settimane di età gestazionale, nell’identificare le donne a rischio di preeclampsia, eclampsia, ictus o morte materna. Il criterio “Ipertensione di stadio 2” si è dimostrato utile anche per identificare il rischio di ammissione materna in terapia intensiva negli intervalli compresi tra 28-32 e 33-36 settimane di età gestazionale e per identificare il rischio di morte fetale negli intervalli compresi tra 20-27 e 28-32 settimane di età gestazionale.

Bibliografia

- Gu Y, Shi H, Zeng W, Zheng Y, Yang M, Sun M, Shi H, Gu W. Association between gestational visit-to-visit blood pressure variability and adverse neonatal outcomes. *J Clin Hypertens*. 2022;24:779–788.
- Henderson JT, Webber EM, Thomas RG, Vesco KK. Screening for Hypertensive Disorders of Pregnancy: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2023;330(11):1083–1091.
- Inskip HM, Godfrey KM, Robinson SM, Law CM, Barker DJ, Cooper C, *et al*. Cohort profile: the Southampton Women’s survey. *Int J Epidemiol*. 2006;35:42–8.
- Jieyu L, Yingying C, Tian G, Jiayang W, Jiawen L, Yingjie G, Qingzhou Y, Haoyue T, Jieyun Y, Chenwei P. Visit-to-Visit blood pressure variability is associated with gestational hypertension and pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2019;18:126–131.
- Kim SA, Lee JD, Park JB. Differences in visit-to- Visit blood pressure variability between normotensive and hypertensive pregnant women. *Hypertens Res*. 2018;42:67–74.
- Liu J, Yang L, Teng H, Cao Y, Wang J, Han B, Tao L, Zhong B, Wang F, Xiao C, *et al*. Visit-to-visit blood pressure variability and risk of adverse birth outcomes in pregnancies in East China. *Hypertens Res*. 2020;44:239–249.
- Liu S, Chan W-S, Ray JG, *et al*. Stroke and cerebrovascular disease in pregnancy: Incidence, temporal trends, and risk factors. *Stroke* 2019;50(1):13–20.
- Magee BJ, Owasil SB, Singer J, Lee T, Bellad MB, Goudar SS, Logan AG, Macuacua SE, Mallapur AA, *et al*. Pregnancy outcomes and blood pressure visit-to-Visit variability and level in three less-developed countries. *Hypertension*. 2021;77:1714–1722.
- Magee LA, Singer J, Lee T, McManus RJ, Lay-Flurrie S, Rey E, Chappell LC, Myers J, Logan AG, von Dadelszen P. Are blood pressure level and variability related to pregnancy outcome? Analysis of control of hypertension in pregnancy study data. *Pregnancy Hypertens*. 2020;19:87–93.
- McDuffie RS Jr, Beck A, Bischoff K, Cross J, Orleans M. Effect of frequency of prenatal care visits on perinatal outcome among low-risk women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;275(11): 847–851.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Rhode MA, Shapiro H, Jones OW, III. Indicated *vs.* routine prenatal urine chemical reagent strip testing. *J Reprod Med*. 2007;52(3):214–9.
- Ross-McGill H, Hewison J, Hirst J, *et al*. Antenatal home blood pressure monitoring: a pilot randomised controlled trial. *BJOG*. 2000;107(2): 217–221.

■ Appendix SNLG 1/2025 Pt. 2

- Sikorski J, Wilson J, Clement S, Das S, Smeeton N. A randomised controlled trial comparing two schedules of antenatal visits: the antenatal care project. *BMJ*. 1996;312(7030):546-553.
- Slade LJ, Mistry HD, Bone JN, Wilson M, Blackman M, Syeda N, von Dadelszen P, Magee LA. American College of Cardiology and American Heart Association blood pressure categories-a systematic review of the relationship with adverse pregnancy outcomes in the first half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2023a Apr;228(4):418-429.e34. doi: 10.1016/j.ajog.2022.10.004.
- Slade LJ, Wilson M, Mistry HD, Bone JN, Bello NA, Blackman M, Syeda N, von Dadelszen P, Magee LA. The 2017 American College of Cardiology and American Heart Association blood pressure categories in the second half of pregnancy-a systematic review of their association with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2023b Aug;229(2):101-117. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.013.
- Tadic M, Cuspidi C, Suzic-Lazic J, Vukomanovic V, Mihajlovic S, Savic P, Cvrkotic M, Grassi G, Celic V. Blood pressure variability correlates with right ventricular strain in women with gestational hypertension and preeclampsia. *J Hum Hypertens*. 2021a;36:826-832.
- Tadic M, Cuspidi C, Suzic-Lazic J, Vukomanovic V, Mihajlovic S, Savic P, Blagojevic N, Grassi G, Celic V. Blood-pressure variability is associated with left-ventricular mechanics in patients with gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Res*. 2021b;44:1625-1632.
- Tucker KL, Mort S, Yu L-M, et al; BUMP Investigators. Effect of self-monitoring of blood pressure on diagnosis of hypertension during higher-risk pregnancy: the BUMP 1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(17):1656-1665.
- Walker DS, Koniak-Griffin D. Evaluation of a reduced-frequency prenatal visit schedule for low-risk women at a free-standing birthing center. *J Nurse Midwifery*. 1997;42(4):295-303.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-115.
- Wilson MG, Bone JN, Mistry HD, et al. Blood Pressure and Heart Rate Variability and the Impact on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2024a Mar 5;13(5):e032636.
- Wilson MG, Bone JN, Slade LJ, Mistry HD, Siger J, Crozier SR, Godfrey KM, Baird J, von Dadelszen P, Magee LA. Blood pressure measurement and adverse pregnancy outcomes: A cohort study testing blood pressure variability and alternatives to 140/90 mmHg. *BJOG*. 2024b Jun; 131(7):1006-1016.

Esame routinario del seno

Quesito

Qual è in gravidanza l'efficacia dell'esame routinario del seno?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Identificazione di una diversa linea guida o sintesi delle prove, da adottare come <i>documento di riferimento</i>	No
Revisione sistematica condotta <i>ex novo</i>	Sì
Studi identificati dalla revisione sistematica	0

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica non ha indentificato studi clinici controllati randomizzati (RCT) di valutazione dell'efficacia dell'esame del seno in gravidanza (Lee *et al.*, 2008).

Un RCT condotto in Brasile da giugno a novembre 2003 ha valutato l'efficacia nella promozione dell'allattamento materno dell'esame del seno e del *counselling*, effettuati entro 48 ore dopo parto vaginale e 72 ore dopo taglio cesareo. Lo studio ha reclutato donne in salute, con gravidanza singola e neonato sano di peso >2.500 g. Sono state incluse 211 coppie madre-neonato (137 nel gruppo di controllo e 74 nel gruppo di intervento). A 7 giorni dal parto, il tasso di allattamento materno esclusivo è risultato pari a 79,7% nel gruppo delle esposte e pari a 82,5% nel gruppo che non aveva ricevuto *counselling* e l'esame del seno ($p=0,760$); a 30 giorni il tasso di allattamento materno esclusivo è risultato pari a 53,3% nelle esposte e pari a 60,8% nei controlli ($p=0,365$), due differenze statisticamente non significative (De Oliveira *et al.*, 2006).

Bibliografia

Lee SJ, Thomas J. Antenatal breast examination for promoting breastfeeding. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jul 16;2008(3):CD006064.

De Oliveira LD, Giugliana ER, do Espirito Santo LC, Franca MC, Weigert EM, Kohler CV, *et al.* Effect of intervention to improve breastfeeding technique on the frequency of exclusive breastfeeding and lactation-related problems. Journal of Human Lactation 2006;22(3):315–21.

NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).

Esame della pelvi

Quesito

Qual è in gravidanza l'efficacia dell'esame routinario della pelvi?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Identificazione di una diversa linea guida o sintesi delle prove, da adottare come <i>documento di riferimento</i>	No
Revisione sistematica condotta ex novo	Sì
Studi identificati dalla revisione sistematica	2: Neri <i>et al.</i> , 2023, Roux N <i>et al.</i> , 2020
Tipologia studi inclusi	3 Studio retrospettivo 1 Studio caso-controllo

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio retrospettivo condotto in Italia, che ha incluso 116 donne nullipare con gravidanza fisiologica a termine ha valutato l'associazione tra la misurazione clinica in gravidanza del diametro bi-tuberoso (BTD) a 37-38 settimane di età gestazionale e gli interventi ostetrici non pianificati (*Unplanned Obstetrical Interventions*, UOI) dovuti a distocia del travaglio (Neri *et al.*, 2023). Il valore medio del BDT era pari a 9,33 cm (DS=1,20). Delle donne incluse 93 (80,2%) hanno avuto un parto vaginale e 23 (19,8%) un UOI e di queste 16 (13,8%) un parto operativo vaginale e 7 (6,0%) un taglio cesareo. Le donne che hanno avuto un OUI a causa di distocia del travaglio presentavano un BTD più corto ($8,25 \pm 0,843$ cm *vs.* $9,60 \pm 1,12$ cm; $p < 0,001$) rispetto alle donne che hanno avuto un parto vaginale spontaneo. Un diametro bi-tuberoso di misura inferiore si associa, in misura statisticamente significativa, a un aumento del rischio di intervento ostetrico non pianificato a causa di distocia del travaglio (ORa=0,16; IC95% 0,04-0,6). Tra le 77 donne (63,4%) con un BTD superiore a 8,6 cm, 72 (93,5%) hanno partorito per via vaginale, 4 (10,6%) hanno avuto un parto vaginale operativo, solo 1 (4,6%) ha avuto un taglio cesareo. Al contrario, tra le 39 donne (36,6%) con un BTD pari o inferiore a 8,6 cm, 21 (53,8%) hanno avuto un parto vaginale spontaneo, 12 (30,8%) un parto vaginale operativo, 6 (15,4%) un taglio cesareo. Nel valutare l'accuratezza diagnostica del BTD nella previsione di interventi ostetrici non pianificati dovuti a distocia del travaglio, l'area sotto la curva (AUC) è risultata pari a 0,82 (IC95% 0,73-0,91). Il valore soglia ottimale per discriminare tra UOI e parto vaginale spontaneo è stato di 8,6 cm, associato a una sensibilità del 78,3% (IC95% 56,3-92,5), una specificità del 77,4% (IC95% 67,6-85,4), un valore predittivo positivo (PPV) del 46,2% (IC95% 30,1-62,8) e un valore predittivo negativo (NPV) del 93,5% (IC95% 85,5-97,9).

Uno studio caso-controllo condotto in Francia, che ha incluso 2.474 donne con feto singolo in presentazione cefalica ed epoca gestazione ≤ 37 settimane di età gestazionale (Roux *et al.*, 2020), ha valutato l'associazione tra anomala dimensione della pelvi riscontrata alla pelvimetria e morbosità neonatale dopo un travaglio di prova per pregresso taglio cesareo. L'anomala dimensione della pelvi è stata definita come la rilevazione alla pelvimetria di un diametro trasverso < 12 cm e/o di una coniugata ostetrica $< 10,5$ cm. Tra le donne incluse, 863 (35%) avevano una anomala dimensione della pelvi alla pelvimetria, con una riduzione del diametro

trasverso in 771 donne (31,2%) e una riduzione della coniugata ostetrica in 252 donne (10,2%). Tra le donne con anomala dimensione della pelvi, il 18,5% (160/863) presentava una riduzione di entrambi i diametri. L'esito composito morbosità neonatale è stato definito in presenza di almeno una delle seguenti condizioni: mortalità neonatale (entro 28 giorni di vita), encefalopatia ipossico- ischemica, Apgar score <4 a 5 minuti, sepsi neonatale (emocoltura positiva in assenza di altri fattori eziologici). Non è stata riscontrata alcuna associazione tra anomala dimensione della pelvi e morbosità neonatale (ORa=0,93; IC95% 0,51-1,68).

Bibliografia

Neri S, Di Pasquo E, Corrado NA, Frati F, Dardari M, Mancini M, *et al.* Correlation between bituberous diameter and mode of delivery in a cohort of low-risk nulliparous women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2023;287:75-79.

NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).

Roux N, Korb D, Morin C, Sibony O. Trial of labor after cesarean and contribution of pelvimetry in the prognosis of neonatal morbidity. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* 2020;49(3):101681.

Esame delle urine

Quesito

Qual è in gravidanza l'efficacia dell'esame standard delle urine?

Descrizione narrativa delle prove

La revisione della letteratura esplorativa condotta per questa linea guida non ha identificato studi di valutazione dell'efficacia dell'esame standard delle urine in gravidanza.

SEZIONE 3

SCREENING DEI PROBLEMI EMATOLOGICI IN GRAVIDANZA

Anemia da carenza di ferro in gravidanza

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per anemia da carenza di ferro?

Alle donne in gravidanza lo screening per anemia da carenza di ferro dovrebbe essere offerto nel primo trimestre oppure nel primo e terzo trimestre di gravidanza?

Alle donne in gravidanza lo screening per anemia da carenza di ferro dovrebbe essere offerto con valutazione di emocromo oppure di emocromo e stato del ferro (ferritina, sideremia, transferrina)?

Alle donne in gravidanza con anemia da carenza di ferro dovrebbe essere offerta una terapia marziale?

Alle donne in gravidanza con anemia da carenza di ferro che hanno ricevuto una terapia marziale dovrebbe essere offerto un controllo dell'emoglobina (Hb) a fine trattamento?

Screening dell'anemia in gravidanza

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	Sì
Strategia di ricerca di "Antenatal care" (NICE, 2021)	Non disponibile
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; Cantor A, Holmes R, Bougatsos C, <i>et al.</i> Screening and Supplementation for Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia During Pregnancy: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality. Publication No. 24-05313-EF-1. February 2024
Studi identificati dalla revisione sistematica	0
Tipologia studi inclusi	--

Descrizione narrativa delle prove

Un report di CDC ha stimato il tasso di anemia nelle donne in gravidanza partecipanti a programmi di nutrizione tra il 2008 e il 2018. I tassi di anemia riportati da 90 agenzie di salute pubblica negli Stati Uniti depongono per un aumento dell'incidenza di anemia dal 10,1% al 11,4% nel periodo di studio considerato. Tra le donne in gravidanza testate, la prevalenza maggiore di anemia si è riscontrata nelle donne nere non ispaniche (>20%) rispetto alle altre etnie (dal 7% al 12%) e nel terzo trimestre rispetto al primo e al secondo (Kanu *et al.*, 2022).

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ha raccolto i dati di 1.171 donne in gravidanza dal 1999 al 2006 e ha osservato – in questo campione con prevalenza di anemia del 5,4% – una prevalenza di sideropenia di circa il 18%, con un incremento, statisticamente

significativo, da 6,9% nel primo trimestre a 14,3% nel secondo e a 28,4% nel terzo trimestre (Mei *et al.*, 2011).

Nel 2019, *The Global Health Observatory* stima la prevalenza di anemia nelle donne in gravidanza (di età 15-49 anni) nella Regione europea della WHO pari a 23,5% (IC95% 17,5-30,4%) e in Italia pari a 19,2% (IC95% 7,9%-41,0%) (WHO, 2019).

Né la revisione sistematica di *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (Cantor *et al.*, 2024), né la revisione sistematica di UK-NSC (2021) – che ha incluso una revisione strutturata (Rukuni *et al.*, 2016) e una precedente revisione sistematica della letteratura di AHRQ (McDonagh *et al.*, 2015) – hanno identificato studi comparativi (studi clinici randomizzati controllati - RCT o studi osservazionali controllati) sui benefici e danni dello screening per sideropenia e anemia sideropenica *vs.* nessuno screening nelle donne in gravidanza asintomatiche per prevenire esiti avversi materni e perinatali. *United Kingdom National Screening Committee* (UK-NSC) osserva che la quantità e la qualità delle prove preclude la possibilità di trarre conclusioni robuste rispetto ai benefici e danni dello screening dell'anemia sideropenica nelle donne in gravidanza. L'incertezza delle prove è, almeno in parte, riconducibile alla prassi consolidata nei paesi ad alto reddito di effettuare di routine lo screening dell'anemia sideropenica in gravidanza. Inoltre, molti degli studi presi in considerazione non specificano l'eziologia sottostante l'anemia, né la sua gravità, né la parità delle donne in gravidanza (UK-NSC, 2021).

In uno studio di coorte condotto negli Stati Uniti (n. 141) sono state valutate donne in gravidanza, prevalentemente afroamericane (93,6%) con residenza in aree urbane, nei tre trimestri, per ricercare i parametri con maggiore potere predittivo di anemia in gravidanza. Le variabili risultate maggiormente rilevanti sono state il valore di emoglobina ($\leq 9,7$ g/dL) e il volume di distribuzione dei globuli rossi ($\geq 15\%$) nelle donne con epoca gestazionale < 20 settimane. Sebbene la specificità del modello sia risultata elevata (88%), la sensibilità è risultata bassa (45%), con un rapporto di verosimiglianza positivo (*positive likelihood ratio*) non informativo (1,1) e un potere discriminativo modesto [area under curve (AUC) ROC = 0,66; IC95% 0,6-0,7] (Casanova *et al.*, 2005).

L'anemia materna si associa a un aumentato rischio di parto pretermine (OR 1,54; IC95% 1,36-1,76) (Drukker *et al.*, 2015), emorragia post partum, taglio cesareo (aOR 1,47; IC95% 1,37-1,57), isterectomia (aOR 7,66; IC95% 4,57-12,85), necessità di trasfusioni durante il travaglio (aOR 3,16; IC95% 2,61-3,83) e nel post partum (aOR 1,84; IC95% 1,66-2,05) (Harrison *et al.*, 2021), insufficienza cardiaca e morte materna (OR 2,36; IC95% 1,6-3,48) (Benson *et al.*, 2022).

In uno studio prospettico di coorte (n. 1.527 donne in gravidanza), condotto in Israele, la curva ROC è stata utilizzata per valutare l'accuratezza della misurazione dell'emoglobina tra le 24 e le 30 settimane di gestazione come test predittivo di anemia al parto. A queste età gestazionali, valori di emoglobina $< 10,5$, < 10 e $< 9,5$ g/dL sono risultati accurati nel predire l'anemia al parto (AUC 80-85%; IC95% 75-94%). Un valore di emoglobina $< 10,6$ g/dL è stato il miglior predittore, con una sensibilità del 75% e una specificità del 74%, nel prognosticare emoglobina $< 10,5$ g/dL al momento del parto. Il valore di emoglobina nel primo trimestre si è rivelato un predittore molto meno accurato per l'anemia al parto (AUC 70%, IC95% 64-76%). In questo studio non è stato eseguito alcun esame aggiuntivo per definire la natura dell'anemia (Yefet *et al.*, 2021).

La sideropenia senza anemia è stata associata a un aumento del tasso di morbosità materna e neonatale (Juul *et al.*, 2019; Leonard *et al.*, 2014). La revisione sistematica di *United Kingdom*

National Screening Committee (UK-NSC, 2021) ha valutato gli esiti materni e neonatali della sideropenia non trattata in presenza o meno di anemia lieve o moderata e ha incluso 18 studi (1 revisione sistematica della letteratura, 2 studi osservazionali prospettici, 15 studi osservazionali retrospettivi, n. 5.992.721) considerati a rischio di bias (n. 8 rischio moderato, n. 3 rischio grave, n. 7 rischio critico). La revisione conclude per una qualità moderata delle prove a supporto dell'associazione tra sideropenia materna e gli esiti trasfusione materna e parto molto pretermine (<34 settimane). Nessuno degli studi inclusi ha riportato informazioni in merito alla somministrazione di supplementazione o terapia marziale nelle donne in gravidanza, né i livelli di emoglobina alla valutazione mediante esame emocromocitometrico, impedendo di trarre conclusioni robuste riguardo la associazione di sideropenia, con o senza anemia, ed esiti avversi materni e neonatali.

Uno studio di coorte retrospettivo (n. 1.604), condotto tra il 1989 e il 1994, ha valutato il rischio di sviluppare anemia durante il terzo trimestre di gravidanza in donne non anemiche nel primo o secondo trimestre, definendo la soglia di valore dell'ematocrito con maggiore capacità predittiva di anemia nel terzo trimestre (Bailit *et al.*, 2007). In questo studio, in cui 260 (16,2%) e 72 (4,5%) donne sono risultate rispettivamente anemiche e gravemente anemiche nel terzo trimestre, un valore di ematocrito <39% nella prima valutazione (primo o secondo trimestre) ha identificato il 78,5% delle donne anemiche nel terzo trimestre (valore predittivo positivo: 20,1%; valore predittivo negativo: 90,5%).

In uno studio di fattibilità condotto in Germania (n. 200) è stata valutata la possibilità di predire la sideropenia in donne in gravidanza mediante l'utilizzo di un questionario volto a indagare le abitudini alimentari, l'assunzione di ferro per via orale e le perdite ematiche (es. donatrice di sangue, cicli mestruali menorragici), da compilare nel primo o secondo trimestre di gravidanza (Kirschner *et al.*, 2016). I predittori di sideropenia sono risultati l'epoca gestazionale >21 settimane di età gestazionale e una storia di cicli mestruali menorragici; lo studio non ha fornito misure di accuratezza del modello predittivo.

La carenza di ferro in epoca fetale è risultata associata ad aumentata predisposizione allo sviluppo precoce di anemia nella vita postnatale. In uno studio, circa il 14% dei neonati a termine nati da madri con deficienza marziale hanno mostrato una concentrazione di ferritina sierica inferiore a 30 µg/L alla nascita (Jaime-Perez *et al.*, 2005). I bambini nati da madri con anemia sideropenica lieve o moderata, che sembrano avere un livello di ferro adeguato alla nascita, hanno un maggior rischio di anemizzazione durante il primo anno di vita. Uno studio prospettico caso controllo che ha incluso 107 donne in gravidanza anemiche (emoglobina <11 g/dL) e 125 donne in gravidanza non anemiche, ha osservato una incidenza maggiore, in misura statisticamente significativa, di anemia tra i bambini nati da donne facenti parte del primo gruppo (81% *vs.* 65%; $p=0,01$) (Killbride *et al.*, 1999).

Uno studio prospettico di coorte condotto in Spagna, che ha confrontato l'incidenza di sideropenia nel primo anno di vita in bambini nati da madri con anemia sideropenica (n. 62) e madri non anemiche al momento del parto (n. 66), ha osservato una associazione, in misura statisticamente significativa, tra l'assetto marziale materno e quello neonatale (OR 6,57; IC95% 1,81-25,97) (Colomer *et al.*, 1990).

In uno studio di coorte condotto in Svezia utilizzando i dati di *Stockholm Youth Cohort*, un registro dei nati da 1 gennaio 1984 a 31 dicembre 2011, che ha incluso 532.232 neonati e 299.768 donne in gravidanza, l'anemia diagnosticata durante le prime 30 settimane di gravidanza è risultata

associata a un rischio aumentato di diagnosi di disturbi dello spettro autistico (ASD) (OR 1,44; IC95% 1,13-1,84), disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività (ADHD) (OR 1,37; IC95% 1,14-1,64) e disabilità intellettiva (ID) (OR 2,20; IC95% 1,61-3,01). Le associazioni riportate potrebbero essere attribuibili al deficit marziale a livello cerebrale fetale o essere conseguenti alle diverse complicanze ostetriche dovute all'anemia materna, in particolare il parto pretermine (Wiergersma *et al.*, 2019).

Terapia

La revisione sistematica di UK-NSC (2021) ha incluso due studi osservazionali, entrambi di bassa qualità (Pels *et al.*, 2015; Arora *et al.*, 2015). Uno studio ha valutato l'efficacia e la sicurezza del carbossimaltoso ferrico endovenoso confrontando i valori di emoglobina di 64 donne in gravidanza con anemia grave (emoglobina <9,7 g/dL) trattate con carbossimaltoso ferrico endovenoso *vs.* quelli di 64 donne in gravidanza non anemiche o con anemia lieve senza indicazione alla terapia infusioneale, ma trattate con assunzione orale di ferro (ferro fumarato 200 mg al giorno). I risultati hanno mostrato un incremento mediano dell'emoglobina da 8,4 g/dL a 10,7 g/dL (IQR 9,8-11,5 g/dL) nelle donne che avevano ricevuto il trattamento endovenoso, raggiungendo concentrazioni di emoglobina simili al gruppo di controllo (10,8 g/dL; IQR 9,8-11,8 g/dL) e non sono stati rilevati effetti avversi del trattamento, né differenze in esiti perinatali (Pels *et al.*, 2015).

Uno studio condotto in 6 presidi sanitari in 5 diversi Paesi del centro-est Europa (Repubblica Ceca, Ungheria – due centri, Romania, Slovacchia, Ucraina) ha indagato i fattori di rischio per parto pretermine confrontando i dati di 33.794 donne che avevano avuto un parto a termine e 3.867 donne che avevano avuto un parto pretermine. Il contributo dell'anemia e dell'utilizzo di ferro alla frequenza di parto pretermine nei diversi presidi è risultato discordante; l'anemia è risultata un predittore statisticamente significativo solo in Repubblica Ceca ($p < 0,003$) e Ucraina ($p < 0,001$) (Arora *et al.*, 2015).

Una revisione sistematica (17 RCT, n. 2.578) ha osservato una riduzione dell'anemia durante il secondo trimestre con ferro *per os* *vs.* placebo (un RCT, n. 125; RR 0,38; IC95% 0,26-0,55), con ferro *per os* + vitamina A *vs.* placebo (un RCT, n. 125; RR 0,04; IC95% 0,01-0,15), e con ferro *per os* + vitamina A *vs.* ferro *per os* (un RCT, n. 126; RR 0,1; IC95% 0,02-0,41). Con ferro endovenoso *vs.* ferro *per os* si è osservata una riduzione, statisticamente significativa, di nausea o vomito o algie epigastriche (tre RCT, n. 244; RR 0,33; IC95% 0,15-0,74), di stipsi (due RCT, n. 151; RR 0,08; IC95% 0,02-0,43), diarrea (tre RCT, n. 237; RR 0,16; IC95% 0,03-0,86) e un aumento non statisticamente significativo di livelli di emoglobina superiori a 11 g/dL al momento del parto (un RCT, n. 90; RR 1,54; IC95% 0,21-1,94) (Reveiz *et al.*, 2007).

Uno studio clinico randomizzato ha coinvolto 54 donne sane, con un'età compresa tra 18 e 45 anni, non in gravidanza, con sideropenia senza anemia (definita come un valore di ferritina ≤ 20 µg/L e un valore di emoglobina $> 11,7$ g/dL) e ha valutato l'aumento acuto dei livelli di epcidina e l'assorbimento di ferro conseguenti alla somministrazione di solfato ferroso per via orale. Il ferro è stato somministrato in quattro differenti dosaggi: 40 mg, 80 mg, 160 mg e 240 mg (dose singola o per due giorni consecutivi) oppure al dosaggio di 60 mg (per due giorni consecutivi oppure in 3 dosi distribuite in mattina, pomeriggio e mattina del giorno successivo). I livelli di epcidina sono stati studiati fino a 48 ore dopo la somministrazione del ferro e il suo assorbimento è stato valutato misurando la quantità di traccianti isotopici stabili incorporata nei globuli rossi 14 giorni dopo la somministrazione. Nei dosaggi ≥ 60 mg è stato osservato un aumento acuto di

epcidina, che persisteva dopo 24 ore; l'assorbimento frazionario del ferro è risultato superiore, in misura statisticamente significativa, ai dosaggi bassi (40-80 mg) *vs.* dosaggi superiori (Moretti *et al.*, 2015).

In uno studio randomizzato controllato condotto in Turchia (Al *et al.*, 2005), 90 donne in gravidanza tra 26 e 34 settimane di gestazione, con diagnosi di anemia sideropenica (valori di emoglobina compresi tra 8 e 10,5 g/dL e di ferritina <13 µg/L), sono state randomizzate a ricevere un complesso di ferro polimaltosato per via orale (300 mg di ferro elementare/die, n. 45) *vs.* ferro saccarato per via endovenosa (in 5 giorni, dose massima 400 mg di ferro elementare, n. 45). Quando l'emoglobina media di ogni settimana è stata confrontata con la media delle settimane successive, l'aumento dell'emoglobina è stato significativamente più alto nel gruppo trattato con ferro per via endovenosa rispetto a quello trattato per via orale alla seconda e alla quarta settimana dall'inizio del trattamento. Nove pazienti (20%) avevano raggiunto il target di emoglobina di 11 g/dL nel gruppo trattato con ferro per via orale *vs.* 28 (62,2%) nel gruppo trattato per via endovenosa dopo 4 settimane di terapia ($p<0,001$). Al momento del parto, 28 pazienti (62,2%) avevano raggiunto il target di emoglobina di 11 g/dL nel gruppo trattato con ferro per via orale *vs.* 43 (95,6%) nel gruppo trattato per via endovenosa ($p<0,001$). I valori di ferritina erano significativamente cambiati nel tempo, sia nel gruppo con terapia orale ($p<0,05$) che in quello con terapia endovenosa ($p<0,05$). I valori di ferritina sierica erano più bassi nel gruppo trattato con ferro per via orale rispetto al gruppo trattato per via endovenosa alla quarta settimana di trattamento (11 ± 11 µg/L *vs.* 28 ± 26 µg/L; $p<0,001$) e al momento del parto ($18,1\pm11$ µg/L *vs.* $23,7\pm13,8$ µg/L; $p=0,04$) (Al *et al.*, 2005).

Uno studio *cross-over* (n. 19) ha confrontato l'assorbimento di 100 mg *vs.* 200 mg di ferro orale sotto forma di solfato ferroso in donne non in gravidanza con anemia ferrocarenziale (Hb mediana 11,5 mg/dL; ferritina media 10 µg/L). Le donne sono state sottoposte a due cicli di 6 giorni con 16 giorni di intervallo tra l'uno e l'altro. Il ferro è stato somministrato i giorni 2, 3 e 5, eseguendo un controllo mediante prelievo venoso il giorno 4 e 6. Nella somministrazione a giorni alterni, rispetto alla somministrazione a giorni consecutivi, per entrambi i dosaggi l'assorbimento frazionario di ferro è risultato maggiore del 40-50%, una differenza statisticamente significativa ($p<0,001$); l'assorbimento totale di una dose da 200 mg somministrata a giorni alterni è risultato circa il doppio rispetto a quello conseguente alla assunzione di dosi da 100 mg in due giorni consecutivi ($p<0,001$). La somministrazione di ferro orale è risultata associata a un aumento di epcidina a 24 ore (aumento di ~0,4 nM), più modesto rispetto a quello osservato precedentemente dagli stessi autori in donne con carenza di ferro senza anemia (aumento di ~1,85 nM dopo somministrazione di 120 mg di ferro) (Stoffel *et al.*, 2020).

Due studi randomizzati hanno coinvolto donne tra i 18 e i 45 anni non in gravidanza, con carenza di ferro (ferritina ≤ 25 µg/L), non anemiche (emoglobina >8 g/dL) e hanno valutato l'assorbimento di ferro in diverse formulazioni. Nel primo studio (n. 40) sono stati somministrati in maniera randomizzata 60 mg di ferro solfato per 14 giorni consecutivi oppure a giorni alterni per 28 giorni. La media geometrica ($\pm$ SD) dell'assorbimento frazionario cumulativo è risultata 16,3% (9,3-28,8) nel gruppo con somministrazione a giorni consecutivi e 21,8% (13,7-34,6) nel gruppo a giorni alterni ($p=0,0013$), mentre l'assorbimento cumulativo totale è risultato 131,0 mg (71,4- 240,5) *vs.* 175,3 mg (110,3-278,5; $p=0,0010$). I livelli di epcidina sono risultati più alti nel gruppo con somministrazione a giorni consecutivi rispetto a quella a giorni alterni ($p=0,0031$). Nel secondo studio (n. 20) sono stati somministrati per tre giorni consecutivi 120 mg di ferro,

in dose singola oppure divisi in due dosi al giorno. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nell'assorbimento frazionario o totale del ferro, ma nella somministrazione due volte al giorno è stato osservato un maggiore aumento dell'epcidina ($p=0,013$). In questo studio, in giovani donne con carenza di ferro, la somministrazione a giorni alterni di 60 mg di ferro elementare sotto forma di solfato ferroso è risultata associata a un aumento dell'assorbimento frazionario e totale, rispetto alla stessa dose somministrata in giorni consecutivi; l'assorbimento frazionario e totale non sono aumentati dividendo una dose di 120 mg di ferro in due somministrazioni nello stesso giorno (Stoffel *et al.*, 2017).

Un RCT a doppio cieco ha incluso giovani donne non in gravidanza (n. 150) con carenza di ferro (ferritina ≤ 30 $\mu\text{g/L}$) e ha valutato livelli di ferritina, effetti collaterali gastrointestinali, epcidina e sideropenia dopo somministrazione di 100 mg di ferro elementare per 90 giorni consecutivi (seguiti da 90 giorni di placebo), confrontando questo regime con la somministrazione della stessa dose a giorni alterni (alternata con placebo) per 180 giorni nel gruppo di controllo. La differenza tra i due gruppi nella ferritina sierica mediana non è risultata statisticamente significativa: 43,8 $\mu\text{g/L}$ (31,7-58,2) nel gruppo a giorni consecutivi *vs.* 44,8 $\mu\text{g/L}$ (33,8-53,6) nel gruppo a giorni alterni ($p=0,98$). Il rapporto di prevalenza longitudinale (longitudinal prevalence ratio, LPR) per gli effetti collaterali gastrointestinali nei giorni di somministrazione del ferro è risultato 1,56 (IC95% 1,38-1,77; $p<0,0001$); l'epcidina sierica mediana è risultata 3,0 nM (IQR 2,0-5,0) *vs.* 1,9 nM (1,4-2,9) nel gruppo di controllo ($p<0,0001$); la prevalenza di carenza di ferro dopo 3 mesi 5,5% *vs.* 4,3% nel gruppo di controllo ($p=0,74$) e dopo 6 mesi 11,4% *vs.* 3,0% nel gruppo di controllo ($p=0,049$) (von Siebenthal *et al.*, 2023).

Gli effetti collaterali della terapia marziale orale consistono prevalentemente in sintomi del tratto gastrointestinale, come costipazione, nausea e diarrea, con un'incidenza media dell'8-12% (Peña-Rosas *et al.*, 2012). Una revisione sistematica con meta-analisi (43 RCT, n. 6.831) ha incluso studi clinici randomizzati e controllati di valutazione degli effetti collaterali gastrointestinali della terapia orale con solfato ferroso in adulti *vs.* placebo (20 RCT, n. 3.168) e *vs.* terapia endovenosa (23 RCT, n. 3.663). Il primo confronto ha incluso 19 RCT condotti su una popolazione adulta sana non anemica e 1 RCT condotto in una popolazione anemica dopo intervento chirurgico. Nel confronto terapia marziale per via orale *vs.* placebo, gli effetti collaterali gastrointestinali sono risultati più frequenti nel gruppo intervento (OR 2,32; IC95% 1,74-3,08; $p<0,0001$). Nel confronto terapia per via orale *vs.* terapia endovenosa, l'incidenza di effetti collaterali è risultata maggiore nel gruppo che assumeva solfato ferroso *per os* (OR 3,05; IC95% 2,07-4,48; $p<0,0001$). Donne in gravidanza erano incluse in 7 RCT (2 RCT nel confronto terapia orale *vs.* placebo; 5 RCT nel confronto terapia orale *vs.* terapia endovenosa). La stima combinata dei risultati dei 7 RCT (n. 1.028) mostra una frequenza superiore di sintomi gastrointestinali nel gruppo terapia marziale orale *vs.* placebo o terapia endovenosa (OR 3,33; IC95% 1,19-9,28; $p=0,02$) (Tolkien *et al.*, 2015).

Una revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati (13 RCT, n. 3.939) ha confrontato terapia marziale endovenosa *vs.* terapia marziale orale in donne in gravidanza affette da anemia sideropenica. I composti considerati variavano sia nella somministrazione endovenosa (ferro saccarato, carbossimaltoso ferrico, ferro derosimaltoso, ferumoxitolo) che nella somministrazione orale (ferro solfato, ferro fumarato, ferro gluconato); alcuni degli studi comprendevano la somministrazione contemporanea di acido folico e vitamina C. Negli studi inclusi i valori di emoglobina basali variavano da 5 g/dL a valori di poco <11 g/dL, l'epoca gestazionale da 13 a 37 settimane; in sette studi sono state incluse esclusivamente gravidanze

singole. La somministrazione di ferro per via endovenosa *vs.* via orale è risultata associata, tra tre e sei settimane dopo l'inizio del trattamento, a un contenuto aumento dei livelli di emoglobina (10,95 g/dL *vs.* 10,46 g/dL; 11 RCT, n. 2.935; differenza media, MD 0,49; IC95% 0,28-0,69; moderata qualità delle prove) e a una riduzione dell'anemia, definita come valori di Hb <11 g/dL (5 RCT, n. 2.189; rischio relativo, RR 0,81; IC95% 0,77-0,86; moderata qualità delle prove). Nel periodo peripartum (tra 36 e 40 settimane di gravidanza), ferro per via endovenosa *vs.* ferro per via orale è risultato associato a un aumento modesto dei livelli di Hb (11,2g/dL *vs.* 10,65 g/dL; MD 0,55; IC95% 0,33-0,77; 6 RCT; n. 1.574; moderata qualità delle prove) e a riduzione dell'anemia, definita come Hb<11g/dL (RR 0,85; IC95% 0,77-0,93; 4 RCT; n. 1.240; moderata qualità delle prove). Dopo il parto, ferro per via endovenosa *vs.* ferro per via orale è risultato associato a modesto aumento del livello di Hb (MD 0,54; IC95% 0,41-0,68; 3 RCT; n. 1.950; bassa qualità delle prove) e a riduzione di anemia (RR 0,66; IC95% 0,59-0,73; 3 RCT; n. 1.950; bassa qualità delle prove) e anemia grave (RR 0,16; IC95% 0,03 - 0,84; 2 RCT; n. 1.581; molto bassa qualità delle prove). Non sono state rilevate differenze fra le due vie di somministrazione nella frequenza di emorragia del post partum (RR 1,44; IC95% 0,50-4,20; 3 RCT; n. 2.251; bassa qualità delle prove) e di emotrasfusione (RR 0,97; IC95% 0,58-1,60; 6 RCT; n. 2.592; moderata qualità delle prove) o nei tassi di allattamento al seno (RR 1,04; IC95% 0,97-1,12; 1 RCT; n. 404; moderata qualità delle prove), né nel tasso di mortalità materna (4 RCT, n. 2.152; RR 0,91; IC95% 0,13-6,39, molto bassa qualità delle prove) e di gravi infezioni (1 RCT, n. 1.881; RR 1,01; IC95% 0,47-2,18; moderata qualità delle prove). Non sono state osservate differenze nell'incidenza di ogni effetto avverso (1 RCT, n. 349; RR 1,05; IC95% 0,82-1,35; moderata qualità delle prove) e di esiti avversi gravi (RR 1,25; IC95% 0,61-2,59; 1 RCT; n. 1.934; bassa qualità delle prove). La terapia endovenosa ha mostrato, rispetto alla via orale, una ridotta incidenza di sintomi gastrointestinali (1 RCT, n. 247; RR 0,19; IC95% 0,06-0,63; bassa qualità delle prove). Gli studi inclusi sono stati condotti principalmente in Paesi a basso e medio reddito (8/13 in India e in Africa); la maggior parte delle donne in gravidanza (67%, 2.648/3.939) sono state arruolate in India, dove la prevalenza di anemia è alta e multifattoriale, includendo cause come infezioni parassitarie, deficit nutrizionali ed emoglobinopatie e questo può avere implicazioni sulla generalizzabilità dei risultati. La rarità degli effetti avversi, la raccolta non ottimale dei dati e l'inclusione di preparazioni farmacologiche diverse limita e rende incerti i risultati di questa revisione sistematica (Nicholson *et al.*, 2024).

Bibliografia

- Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, *et al.* Intravenous *vs.* oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005 Dec;106(6):1335-40.
- Arora CP, Kacerovsky M, Zinner B, *et al.* Disparities and relative risk ratio of preterm birth in six Central and Eastern European centers. *Croat Med J.* 2015 Apr;56(2):119-27.
- Bailit JL, Doty E, Todia W. Repeated hematocrit measurements in low-risk pregnant women. *J Reprod Med.* 2007 Jul;52(7):619-22.
- Benson AE, Shatzel JJ, Ryan KS, *et al.* The incidence, complications, and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Eur J Haematol.* 2022 Dec;109(6):633-642. doi: 10.1111/ejh.13870. Epub 2022 Oct 4.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Cantor A, Holmes R, Bougatsos C, *et al.* Screening and Supplementation for Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia During Pregnancy: Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task

■ Appendix SNLG 1/2025 Pt. 2

- Force Recommendation. Agency for Healthcare Research and Quality. Publication No. 24-05313-EF-1. February 2024
- Casanova BF, Sammel MD, Macones GA. Development of a clinical prediction rule for iron deficiency anemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Aug;193(2):460-6.
- Colomer J, Colomer C, Gutierrez D, *et al*. Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1990 Apr;4(2):196-204.
- Drukker L, Hants Y, Farkash R, *et al*. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion*. 2015 Dec;55(12):2799-806.
- Harrison RK, Lauhon SR, Colvin ZA, McIntosh JJ. Maternal anemia and severe maternal morbidity in a US cohort. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Sep;3(5):100395. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100395.
- Jaime-Perez JC, Herrera-Garza JL, Gomez-Almaguer D. Sub-optimal fetal iron acquisition under a maternal environment. *Arch Med Res*. 2005 Sep-Oct;36(5):598-602.
- Juul SE, Derman RJ, Auerbach M. Perinatal iron deficiency: implications for mothers and infants. *Neonatology*. 2019;115(3):269-274.
- Kanu FA, Hamner HC, Scanlon KS, *et al*. Anemia Among pregnant women participating in the special supplemental nutrition program for women, infants, and children - United States, 2008-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Jun 24;71(25):813-819.
- Kilbride J, Baker TG, Parapia LA, *et al*. Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anaemia in infancy: a case-control study in Jordan. *Int J Epidemiol*. 1999 Jun;28(3):461-8
- Kirschner W, Dudenhausen JW, Henrich W. Are there anamnestic risk factors for iron deficiency in pregnancy? Results from a feasibility study. *J Perinat Med*. 2016 Apr;44(3):309-14.
- Leonard AJ, Chalmers KA, Collins CE, *et al*. Comparison of two doses of elemental iron in the treatment of latent iron deficiency: efficacy, side effects and blinding capabilities. *Nutrients*. 2014 Apr 4;6(4):1394-405.
- McDonagh M, Cantor A, Bougatsos C, *et al*. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnant women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.
- Mei Z, Cogswell ME, Looker AC, *et al*. Assessment of iron status in US pregnant women from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2006. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jun;93(6):1312-20.
- Moretti D, Goede JS, Zeder C, *et al*. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015 Oct 22;126(17):1981-9.
- Nicholson L, Axon E, Daru J, *et al*. E. Effect and safety of intravenous iron compared to oral iron for treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Dec 9;12(12):CD016136.
- Pels A, Ganzevoort W. Safety and Efficacy of ferric carboxymaltose in anemic pregnant women: a retrospective case control study. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:728952.
- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004736
- Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):CD003094.

- Rukuni R, Bhattacharya S, Murphy MF, *et al.* Maternal and neonatal outcomes of antenatal anemia in a Scottish population: a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 May;95(5):555-64.
- Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, *et al.* Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive *vs.* alternate days and as single morning doses *vs.* twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017 Nov;4(11):e524-e533.
- Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, *et al.* Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica.* 2020 May;105(5):1232-1239.
- Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, *et al.* Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Feb 20;10(2):e0117383.
- UK-NSC. UK National Screening Committee Screening for Iron Deficiency Anaemia in Pregnancy External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee Costello Medical, Jul 2021.
- von Siebenthal HK, Gessler S, Vallelian F, *et al.* Alternate day *vs.* consecutive day oral iron supplementation in iron-depleted women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *EClinicalMedicine.* 2023 Nov 3;65:102286.
- Wieggersma AM, Dalman C, Lee BK, *et al.* Association of prenatal maternal anemia with neurodevelopmental disorders. *JAMA Psychiatry.* 2019 Dec 1;76(12):1294-1304. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2309.
- WHO. World Health Organization. Prevalence of anaemia in pregnant women (aged 15-49) (%), 2019.
- Yefet E, Yossef A, Nachum Z. Prediction of anemia at delivery. *Sci Rep.* 2021 Mar 18;11(1):6309.

Supplementazione routinaria di ferro in gravidanza

Quesito

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerta la supplementazione routinaria di ferro?

Quesito presente in “Antenatal care” (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Si; Cantor <i>et al.</i> , 2024
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	0
Tipologia studi inclusi	--

Descrizione narrativa delle prove

La supplementazione routinaria di ferro in gravidanza non è considerata nella linea guida sull’assistenza prenatale “Antenatal care” (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su supplementazione routinaria di ferro in gravidanza ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica “Screening and supplementation for iron deficiency and iron deficiency anemia during pregnancy”, prodotta da *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (Cantor *et al.*, 2024), che rappresenta l’aggiornamento di una precedente revisione sistematica sul medesimo argomento (Cantor *et al.*, 2015). Le due revisioni sistematiche presentano diverse strategie di ricerca. Dopo aver accertato quale delle due strategie di ricerca offrisse maggiore corrispondenza al quesito in esame, la revisione rapida per questa linea guida (Materiali supplementari) è stata condotta replicando la strategia di ricerca utilizzata in Cantor *et al.* (2015), con limiti temporali 1° agosto 2014 - 3 aprile 2024. Questa revisione non ha identificato ulteriori prove di efficacia della supplementazione routinaria di ferro in gravidanza oltre quelle già comprese in Cantor *et al.* (2024).

La revisione sistematica di Cantor *et al.* (2024) ha incluso 16 *Randomized Controlled Trial* (RCT) che hanno confrontato gli effetti della supplementazione routinaria di ferro in gravidanza *vs.* nessuna supplementazione/placebo. Quattro studi sono stati condotti in Europa, tre negli Stati Uniti, uno a Hong Kong, uno in Australia, tre in Cina, quattro in Iran. La generalizzabilità dei risultati è limitata dalla inclusione di studi condotti in Paesi a basso reddito.

I 16 RCT hanno preso in considerazione esiti ematologici materni, perinatali e del neonato e sono stati definiti di qualità buona o discreta secondo la classificazione adottata da *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) che distingue la qualità in “buona”, “discreta”, “scarsa” (USPSTF, 2017).

Nelle donne che hanno ricevuto una supplementazione routinaria di ferro durante la gravidanza (gruppo intervento), rispetto alle donne con nessuna supplementazione/placebo (gruppo controllo), è stato osservato un rischio ridotto di anemia sideropenica (definita come emoglobina (Hb) <11 g/dl e ferritinemia <12 µg/L o <20 µg/L, a seconda degli studi inclusi) nel terzo trimestre (3 RCT, n. 660; 9,1% gruppo intervento *vs.* 13,8% gruppo controllo; RR 0,63; IC95% 0,41-0,97; *absolute risk difference*, ARD -3,9%; IC95% da -7,7 a -0,02) e a termine (4 RCT, n. 2.261; 8,6% *vs.* 19,8%, RR 0,40; IC95% 0,26-0,61; ARD -9,59%; IC95% da -16,2% a -2,98%). Il

dosaggio di ferro somministrato varia da 30 mg a 60 mg, a partire da <20 settimane di età gestazionale per gli studi che hanno valutato l'anemia sideropenica nel terzo trimestre; da 20 mg a 66 mg tra le 12 e le 20 settimane negli studi che hanno valutato l'anemia sideropenica a termine di gravidanza. Non sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda l'anemia sideropenica sei mesi dopo il parto in donne che hanno ricevuto supplementazione di 20 mg di ferro a partire dal secondo trimestre *vs.* placebo (1 RCT, n. 383 donne; 2,6% gruppo intervento *vs.* 1,7% gruppo controllo, RR 1,55; IC95% 0,38-6,40).

Nelle donne che hanno ricevuto una supplementazione routinaria di ferro durante la gravidanza (gruppo intervento), rispetto alle donne con nessuna supplementazione/placebo (gruppo controllo), è stato osservato un rischio ridotto di anemia (definita come Hb <11,0 g/dL per gli studi che hanno valutato l'anemia tra un giorno e una settimana dopo il parto e <12,0 g/dL o <12,1 g/dL per quelli che l'hanno valutata tra quattro settimane e sei mesi dopo il parto) nel terzo trimestre (7 RCT, n. 2.148; 18,1% gruppo intervento *vs.* 26,0% gruppo controllo; RR 0,71; IC95% 0,51-0,97; ARD -7,97%; IC95% da -15,28 a -0,66) e a termine (4 RCT, n. 2.261; 10,9% gruppo intervento *vs.* 22,5% gruppo controllo, RR 0,43; IC95% 0,26-0,72; ARD -11,73%; IC95% da -14,87% a -8,60%); risultati analoghi si sono ottenuti circoscrivendo l'analisi ai soli RCT condotti in Paesi a reddito elevato (3 RCT, n. 645; RR 0,22; IC95% 0,06-0,84; ARD -12%; IC95% da -19% a -6%). Sia negli studi che hanno valutato il rischio di anemia nel terzo trimestre che in quelli che l'hanno valutato a termine, il dosaggio di ferro variava da 20 mg a 200 mg, somministrato a partire dal primo o secondo trimestre di gravidanza. Cinque RCT (due di qualità buona e tre di qualità discreta) riportano risultati discordanti relativamente all'incidenza di anemia dopo il parto: uno studio condotto in Australia di buona qualità (n. 430) non ha trovato una differenza statisticamente significativa nel rischio di anemia sei mesi dopo il parto (3,7% *vs.* 4,5%; RR 0,82; IC95% 0,30-2,21); uno studio condotto in Cina di buona qualità (n. 12.513) non ha rilevato una differenza statisticamente significativa nel rischio di anemia tra quattro e sei settimane dopo il parto (26,8% *vs.* 27,2%; OR 0,98; IC95% 0,93-1,05); tre studi di qualità discreta (due condotti in Europa e uno in Cina; n. 2.709) mostrano invece una riduzione - rispetto ai controlli - del rischio di anemia un giorno dopo il parto nelle donne che hanno ricevuto la supplementazione di ferro (RR 0,71; IC95% 0,66-0,78).

Tre RCT (due di buona qualità e uno di qualità discreta, n. 1.277) condotti in Australia, Iran e Irlanda hanno osservato una associazione fra supplementazione di ferro (20 mg, 50 mg o 120 mg di ferro elementare al giorno) e livelli di emoglobina più elevati nel terzo trimestre, rispetto al placebo. Le differenze nei livelli di emoglobina variavano da 0,4 g/dL a 1,2 g/dL; in uno degli studi la differenza non era statisticamente significativa quando aggiustata per l'abitudine al fumo di sigaretta ($p=0,25$). Due studi condotti in Cina (uno di buona qualità, n. 12.513; e uno di discreta qualità, n. 3.929) non hanno riportato differenze nei livelli di emoglobina tra la supplementazione di ferro e acido folico rispetto al solo acido folico. Lo studio di buona qualità ha riportato un incremento trascurabile (<0,1 g/dL), statisticamente significativo, nei livelli di emoglobina a 24-28 settimane associato alla supplementazione di ferro (n. 11.809; MD 0,04 g/dL; IC95% 0,01-0,07), ma nessuna differenza a 28-32 settimane (n. 562; 12,44 *vs.* 12,45 g/dL; $p>0,05$). Lo studio di qualità discreta ha osservato che la supplementazione di ferro è associata a livelli di emoglobina più alti a 28-32 settimane (11,01 *vs.* 10,53 g/dL; MD 0,50; IC95% 0,20-0,80). Due studi di qualità discreta, entrambi condotti negli Stati Uniti (n. 275 donne e n. 867 donne), non hanno trovato differenze nei livelli di emoglobina tra i gruppi (11,7 g/dL gruppo intervento *vs.* 11,6 g/dL gruppo controllo, $p=0,5$ e 11,4 g/dL *vs.* 11,4 g/dL, $p=0,81$, rispettivamente).

Due RCT (n. 341) non hanno riportato differenze nei tassi di emorragia materna. Uno studio di qualità discreta condotto in Irlanda (n. 97), che confrontava 120 mg di ferro supplementare *vs.* placebo a partire dalla fine del primo trimestre, non ha riportato differenze nel rischio di emorragia ante-partum (5,7% *vs.* 4,5%; RR 1,25; IC95% 0,22-7,12). Uno studio di buona qualità condotto in Iran (n. 244), che confrontava 50 mg di ferro elementare *vs.* placebo a partire dalla 20^a settimana di età gestazionale, non ha riportato differenze nel rischio di emorragia post-partum (1,8% *vs.* 1,7%; RR 1,05; IC95% 0,15-7,35).

Undici RCT (tre di qualità buona e otto di qualità discreta) hanno preso in considerazione esiti perinatali. Cinque RCT (quattro di qualità discreta e uno di buona qualità; n. 18.714), condotti a Hong Kong, in Cina e in Iran, hanno confrontato la frequenza di parto pretermine (<37 settimane) nel gruppo supplementazione di ferro *vs.* gruppo placebo. Il dosaggio della supplementazione variava da 30 mg a 60 mg, somministrata nel primo o secondo trimestre. La supplementazione di ferro non è risultata associata in misura statisticamente significativa al parto pretermine rispetto al placebo (5 RCT; 5,5% *vs.* 6,0%; RR 0,92; IC95% 0,81-1,04). Restringendo l'analisi ai Paesi con reddito elevato sono stati osservati risultati analoghi (3 RCT; 5,2% *vs.* 6,3%; RR 0,83; IC95% 0,65-1,06).

Sei RCT (tre di buona qualità e tre di qualità discreta; n. 17.863) hanno valutato gli effetti della supplementazione di ferro sulla mortalità infantile, con risultati discordanti. Il dosaggio della supplementazione variava da 20 mg a 120 mg, somministrata a partire dal primo o dal secondo trimestre. In tutti gli studi il numero degli eventi è stato scarso. Lo studio con il campione più grande (n. 12.513), di buona qualità, condotto in Cina, non ha riportato differenze tra la supplementazione di ferro e il placebo nella mortalità entro il primo anno di vita (7,42/1.000 *vs.* 7,62/1.000; RR, 0,97; IC95% 0,64-1,48). L'analisi *post-hoc* di uno studio più piccolo e di qualità discreta (n. 3.929), condotto in Cina, ha osservato una associazione, ai limiti della significatività statistica, fra supplementazione di ferro e ridotto rischio di mortalità entro 28 giorni dal parto rispetto ai controlli (1,1% *vs.* 2,0%; RR 0,53; IC95% 0,29-0,97). Uno studio di buona qualità condotto in Iran (n. 750) non ha riportato differenze nella mortalità perinatale (0,8% *vs.* 1,7%; RR 0,48; IC95% 0,12-1,91), con stima imprecisa, basata su soli nove eventi. Altri tre studi condotti, rispettivamente in Australia (n. 430), Irlanda (n. 97) e Stati Uniti (n. 144), non hanno riportato decessi infantili (lo studio statunitense) o ne hanno riportato solo uno (lo studio australiano e quello irlandese).

Relativamente agli esiti neonato piccolo per epoca gestazionale/restrizione di crescita intrauterina (definiti in entrambi i casi come peso <10^o percentile) non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in quattro RCT, di cui uno di buona qualità e tre di qualità discreta (n. 5.386; 15,3% gruppo intervento *vs.* 15,2% gruppo controllo; RR 0,94; IC95% 0,67-1,31); l'unico RCT condotto in un Paese con reddito elevato (Hong Kong; n. 862) ha osservato una riduzione del rischio nel gruppo intervento rispetto al gruppo controllo (RR 0,48; IC95% 0,26-0,87).

Non è stata osservata una associazione statisticamente significativa tra supplementazione di ferro e basso peso alla nascita (definito come peso <2500 g) rispetto al placebo (2,7% *vs.* 2,9%; RR 0,95; IC95% 0,79-1,14) in sei studi (3 di qualità discreta e 3 di buona qualità; n. 17.261) condotti in Stati Uniti, Iran, Irlanda, Cina e Australia. Il dosaggio della supplementazione di ferro, somministrato tra la 12^a e la 20^a settimana di età gestazionale, variava tra 20 mg e 120 mg. Risultati analoghi sono stati osservati circoscrivendo l'analisi ai soli studi condotti in Paesi con reddito elevato (3 RCT, n. 601; 6,2% *vs.* 5,8%; RR 1,02; IC95% 0,54-1,94).

Due studi di buona qualità, uno condotto in Cina (n. 12.513) e uno in Australia (n. 430), hanno analizzato gli esiti ematologici dei nati da madri che avevano ricevuto supplementazione marziale in gravidanza. Lo studio cinese non ha rilevato differenze statisticamente significative in termini di livelli di emoglobina e anemia a sei mesi e a un anno di vita; lo studio australiano non ha evidenziato differenze statisticamente significative nei livelli di emoglobina, ferritina o sideropenia e anemia sideropenica a sei mesi di vita.

Dodici RCT hanno valutato gli esiti avversi e i danni legati alla supplementazione routinaria di ferro. Nessuno studio ha riportato eventi avversi gravi derivanti dalla supplementazione di ferro. Sei studi (n. 19.566) hanno analizzato la possibile associazione tra la supplementazione di ferro in gravidanza e il rischio di sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, costipazione e diarrea. I dosaggi di ferro supplementare variavano da 20 mg a 60 mg. Un ampio studio (n. 12.513) condotto in Cina ha rilevato una associazione fra supplementazione di 30 mg di ferro elementare iniziata nel secondo trimestre e aumento del rischio di sintomi gastrointestinali, rispetto al placebo (3,6% *vs.* 2,3%; RR 1,59; IC95% 1,28-1,97). Coerentemente con i risultati dei due studi condotti in Australia e negli Stati Uniti, altri due studi condotti in Cina e uno in Iran non hanno osservato differenze statisticamente significative nei tassi di effetti avversi gastrointestinali tra gruppi di supplementazione e gruppi placebo.

Nessuno studio ha valutato danni al neonato legati alla supplementazione routinaria di ferro nella madre.

Oltre agli studi inclusi in Cantor *et al.* (2024) sono state considerate una revisione sistematica (Hansen *et al.*, 2023) e una revisione di revisioni sistematiche (da Silva Lopes *et al.*, 2021).

La revisione sistematica di RCT con metanalisi di Hansen *et al.* (2023) comprende otto RCT, di cui quattro condotti in paesi a reddito elevato. Di questi, solo due rispondevano al quesito della presente linea guida: Cogswell *et al.* (2003) è stato incluso e già valutato nella revisione di Cantor *et al.* (2024), mentre Tura *et al.* (1989) è stato escluso perché alcune delle donne arruolate presentavano carenza marziale.

La revisione di revisioni sistematiche di da Silva Lopes *et al.* (2021) include due revisioni sistematiche (Imdad *et al.* 2012 e Peña-Rosas *et al.* 2015a) i cui studi inclusi sono compresi tutti in Cantor *et al.* (2024) e sono stati sopra descritti. Nella revisione sistematica di Keats *et al.* (2019), non inclusa in Cantor *et al.* (2024), uno solo degli studi inclusi (Brough *et al.*, 2010) è stato condotto in un Paese a reddito elevato (Regno Unito). In questo RCT è stata valutata l'efficacia della supplementazione quotidiana con micronutrienti multipli contenenti 20 mg di ferro e 400µg di acido folico a partire dal primo trimestre di gravidanza in 207 donne (gruppo intervento) *vs.* placebo in 195 donne (gruppo controllo). Le donne arruolate nel gruppo intervento e nel gruppo controllo provenivano da un'area multietnica e socialmente deprivata di Londra. Le donne che hanno ricevuto la supplementazione hanno mostrato un rischio inferiore di anemia nel terzo trimestre (RR 0,66; IC95% 0,51-0,85) rispetto alle donne che hanno ricevuto il placebo. Non sono state osservate differenze statisticamente significative negli esiti parto pretermine (RR 1,09; IC95% 0,43-2,77), neonati piccoli per epoca gestazionale (RR 0,94; IC95% 0,60-1,48) e basso peso alla nascita (RR 1,58; IC95% 0,67-3,72) (Brough *et al.*, 2010).

La revisione sistematica di RCT e quasi-RCT con metanalisi di Finkelstein *et al.* (2024) include un RCT, condotto in Francia, non compreso nella revisione sistematica di AHRQ (De Benaze *et al.*, 1989). L'RCT ha valutato l'efficacia della supplementazione quotidiana con 45 mg di ferro (gruppo intervento; 81 donne) *vs.* placebo (gruppo controllo; 84 donne) in donne non anemiche

a partire dal terzo mese di gravidanza. Nel gruppo che ha ricevuto la supplementazione si è osservato un rischio inferiore di anemia a termine di gravidanza (RR 0,21; IC95% 0,06-0,73), mentre tra i due gruppi non è stata osservata una differenza statisticamente significativa di effetti avversi nel periodo dello studio (RR 1,70; IC95% 0,51-5,60) (De Benaze *et al.*, 1989).

Un RCT in doppio cieco (n. 427) ha confrontato quattro dosaggi di ferro differenti in una popolazione di donne con gravidanza definita a basso rischio. Le donne sono state suddivise in quattro gruppi (n. 105, 108, 106 e 108) che hanno assunto rispettivamente 20 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg di ferro una volta al giorno per tutta la durata della gravidanza. A 32 e 39 settimane di gestazione, il gruppo con dosaggio 20 mg aveva una ferritina sierica mediana più bassa, in misura statisticamente significativa, (13 mg/L a 32 settimane e 16 mg/L a 28 settimane) rispetto al gruppo 40 mg (rispettivamente 17 mg/L e 21 mg/L), al gruppo 60 mg (18 mg/L in entrambe le rilevazioni) e al gruppo 80 mg (rispettivamente 21 mg/L e 24 mg/L) ($p < 0,0001$). Il gruppo con dosaggio 20 mg mostrava inoltre una prevalenza superiore, in misura statisticamente significativa, di carenza di ferro (50% a 32 settimane e 29% a 28 settimane) rispetto al gruppo 40 mg (rispettivamente 26% e 11%), al gruppo 60 mg (rispettivamente 17% e 10%) e al gruppo 80 mg (rispettivamente 13% e 9%) ($p < 0,001$). La prevalenza di anemia sideropenica a 39 settimane di età gestazionale era in misura statisticamente significativa maggiore nel gruppo con dosaggio 20 mg (10%) rispetto ai gruppi 40 mg (4,5%), 60 mg (0%) e 80 mg (1,5%) ($p = 0,02$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i quattro gruppi per quanto riguarda il peso alla nascita, la durata del travaglio di parto, l'indice di Apgar o il pH del sangue cordonale. I tassi di anemia post partum e carenza marziale non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi. Nessuna differenza in sintomi gastrointestinali è stata evidenziata tra l'inizio e la fine della gravidanza (Milman *et al.*, 2005).

Uno studio trasversale descrittivo condotto in Camerun (n. 304 donne) ha valutato l'aderenza alla terapia con ferro e gli effetti collaterali (Fouelifack *et al.*, 2019). I risultati mostrano una elevata aderenza alla supplementazione di ferro durante la gravidanza nel 16,4% dei casi, moderata nel 27,6% e bassa nel 56%. La bassa adesione alla terapia è risultata legata principalmente agli effetti collaterali (19,7%), alla dimenticanza (70,1%) e alla difficoltà di accesso alle cure (20,1%). Gli effetti collaterali riportati sono stati: cattivo gusto (3%), cattivo odore (3%), nausea e/o vomito (10,5%), stipsi (1,3%), astenia (2,0%). L'80,2% delle donne non ha riportato alcun sintomo. Le donne che non hanno sperimentato effetti collaterali si sono dimostrate tre volte più aderenti alla terapia rispetto a quelle con effetti collaterali (OR 3,73; IC95% 2,43-5,71; $p = 0,04$).

Un RCT condotto in Messico ha arruolato 116 donne in gravidanza provenienti da classi socioeconomiche intermedie e basse e ha confrontato la somministrazione giornaliera di ferro (60 mg/die) *vs.* somministrazione settimanale (120 mg/settimana). Gli effetti collaterali giornalieri sono risultati tutti più frequenti nel primo gruppo: nausea 10,1% (Median range 0-28) *vs.* 3,3% (Median range 1-5); dispepsia 8,5% (Median range 0-31) *vs.* 3,3% (Median range 1-7); sapore metallico 5,5% (Median range 0-28) *vs.* 1,7% (Median range 0-7); stipsi 3,7% (Median range 0-21) *vs.* 0 (Median range 0-1). Considerando, invece, le sole 24 ore successive all'assunzione di ferro, i risultati hanno evidenziato un'incidenza maggiore di effetti collaterali nel gruppo con assunzione settimanale: nausea 25% (Median range 7-50) *vs.* 10,1% (Median range 0-28), $p = 0,007$; 31,3% (Median range 5-61) *vs.* 8,5% (Median range 0-31), $p = 0,007$; sapore metallico 16,7% (Median range 0-63) *vs.* 5,5% (Median range 0-28), $p = 0,053$. La prevalenza di anemia a 36 settimane di gestazione è risultata inferiore, in misura statisticamente significativa, nel gruppo con somministrazione giornaliera (5/56, 9% *vs.* 26/60, 43%; $p < 0,005$). La prevalenza

di emoconcentrazione è risultata essere rispettivamente di: 6/56 (11%) *vs.* 1/60 (2%), $p < 0,005$ a 28 settimane; 7/56 (13%) *vs.* 3/60 (5%), $p < 0,005$ a 32 settimane; 10/56 (18%) *vs.* 4/60 (7%), $p < 0,005$ a 36 settimane. La frequenza di parto pretermine e basso peso alla nascita non differiva in misura statisticamente significativa tra i gruppi e non era associata all'anemia o ai livelli di ferritina sierica in alcun momento della gravidanza. La frequenza di basso peso alla nascita a 28 settimane è risultata pari a 28,6% (2/7) nelle donne con emoglobina $>14,5$ g/dL *vs.* 4,6% (5/109) nelle altre donne (RR 6,23; IC95% 1,46-26,57); il rischio di parto pretermine è risultato maggiore fra le madri con emoconcentrazione a 28 settimane di gravidanza, pari a 42,9 % (3/7) nelle donne emoconcentrate *vs.* 5,5% (6/109) nelle altre (RR 7,78; IC95% 2,45-24,74) (Casanueva *et al.*, 2006).

Una revisione sistematica ha incluso 21 studi in cui la supplementazione di ferro giornaliera è stata confrontata con quella settimanale. I 3 RCT inclusi per la valutazione dell'anemia sideropenica a termine di gravidanza non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda l'anemia a termine (RR 1,22; IC95% 0,84-1,80). Undici studi hanno valutato l'insorgenza di effetti collaterali e le donne che hanno ricevuto una supplementazione settimanale hanno registrato meno effetti collaterali (RR 0,56; IC95% 0,37-0,84) rispetto a quelle che hanno ricevuto una supplementazione giornaliera. Nelle donne che hanno ricevuto una supplementazione intermittente è stato osservato un rischio inferiore, in misura statisticamente significativa, di avere concentrazioni di emoglobina elevate (superiori a 130 g/L) durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza rispetto alle donne con supplementazione quotidiana (13 studi, RR 0,48; IC95% 0,35-0,67) (Peña-Rosas *et al.*, 2015b).

Un RCT condotto in Spagna ha valutato gli esiti neurocognitivi di 791 bambini nati da donne con gravidanza a basso rischio con valori di emoglobina a inizio gravidanza pari a 11-13 g/dL o >13 g/dL (Iglesias-Vázquez *et al.*, 2024). Al primo gruppo sono stati somministrati alternativamente 40 mg o 80 mg di ferro e al secondo gruppo alternativamente 20 mg o 40 mg di ferro. L'assunzione di 80 mg/die di ferro ha migliorato il comportamento (internalizzazione, esternalizzazione e disturbi totali) dei bambini in presenza di basse riserve di ferro materne, ma lo ha peggiorato quando le madri avevano riserve di ferro normali o alte; i disturbi depressivi e di attenzione/iperattività si sono invece ridotti. L'assunzione di 20 mg/die di ferro *vs.* 40 mg ha migliorato il comportamento solo nei bambini le cui madri avevano ferritina sierica (SF) >65 µg/L all'inizio della gravidanza [problemi di esternalizzazione (β -9,26; IC95% -9,91, -8,61), problemi totali (β -6,31; IC95% -6,35, -6,28), ansia (β -3,18; IC95% -5,88, -0,49) e disturbi dello spettro autistico (β -5,72; IC95% -5,86, -5,58)]. Il funzionamento esecutivo è migliorato con dosi elevate di ferro prenatale quando la SF materna basale era <15 µg/L. La somministrazione di ferro in donne non anemiche, ma con scarsa riserva marziale, ha dimostrato un miglioramento delle funzioni esecutive e del comportamento nei bambini studiati fino all'età di 4 anni; viceversa è stata osservata, nelle donne non anemiche e non sideropeniche, una riduzione della qualità delle funzioni esecutive e del comportamento dei loro bambini studiati fino a 4 anni, indicando che non solo è importante prevenire la carenza di ferro, ma è altrettanto importante prevenirne l'eccesso, adattando il dosaggio della supplementazione di ferro rispetto all'assetto marziale materno (Iglesias-Vázquez *et al.*, 2024).

Bibliografia

Brough L, Rees GA, Crawford MA, *et al.* Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *Br J Nutr.* 2010;104(3):437-45.

■ Appendice SNLG 1/2025 Pt. 2

- Cantor AG, Bougatsos C, Dana T, *et al.* Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(8):566-576.
- Cantor AG, Holmes R, Bougatsos C, *et al.* Screening and supplementation for iron deficiency and iron deficiency anemia during pregnancy: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* Published online August 20, 2024. *JAMA.* 2024;332(11):914-928.
- Casanueva E, Viteri FE, Mares-Galindo M, *et al.* Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch Med Res.* 2006 Jul;37(5):674-82.
- Cogswell ME, Parvanta I, Ickes L, *et al.* Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):773-81.
- da Silva Lopes K, Yamaji N, Rahman MO, *et al.* Nutrition-specific interventions for preventing and controlling anaemia throughout the life cycle: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD013092.
- De Benaze C, Galan P, Wainer R, *et al.* Prévention de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse par une supplémentation martiale précoce: un essai contrôlé [Prevention of iron-deficiency anemia in pregnancy using early iron supplementation: a controlled trial]. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1989;37(2):109-118.
- Finkelstein JL, Cuthbert A, Weeks J, *et al.* Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;8(8):CD004736.
- Fouelifack FY, Sama JD, Sone CE. Assessment of adherence to iron supplementation among pregnant women in the Yaounde gynaeco-obstetric and paediatric hospital. *Pan Afr Med J.* 2019 Dec 26;34:211.
- Hansen R, Sejer EPF, Holm C, *et al.* Iron supplements in pregnant women with normal iron status: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023;102(9):1147-1158.
- Iglesias-Vázquez L, Canals J, Hernández-Martínez C, *et al.* Prenatal iron supplementation adjusted to maternal iron stores reduces behavioural problems in 4-year-old children. *Matern Child Nutr.* 2024 Jan;20(1):e13595.
- Imdad A, Bhutta ZA. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anaemia and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(1):168-77.
- Keats EC, Haider BA, Tam E, *et al.* Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 14;3(3):CD004905.
- Milman N, Bergholt T, Eriksen L, *et al.* Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Mar;84(3):238-47.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021.
- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, *et al.* Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015a;7:CD004736
- Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Gomez Malave H, *et al.* Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015b;10:CD009997
- Tura S, Carenza L, Baccarani M, *et al.* Terapia e supplemento marziale con ferro ferritinico durante la gravidanza. Studio prospettico randomizzato di 458 casi [Therapy and iron supplements with ferritin iron during pregnancy. Randomized prospective study of 458 cases]. *Recenti Prog Med.* 1989;80(11):607-614.
- USPSTF (*U.S. Preventive Services Task Force*). Procedure Manual Appendix VI. Criteria for Assessing Internal Validity of Individual Studies; 2017.

Emoglobinopatie

Quesito

Lo screening delle emoglobinopatie dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	Ontario Health (Quality), 2023
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	-

Descrizione narrativa delle prove

Non sono stati identificati studi di valutazione del rapporto beneficio/danno dello screening nella popolazione di donne in gravidanza *vs.* screening nelle donne a rischio. Sebbene si riconosca in alcune etnie una maggiore prevalenza di emoglobinopatie, la provenienza geografica non rappresenta l'unico fattore di rischio di essere affetti o essere portatori di emoglobinopatia, in particolare nel contesto attuale di elevati flussi migratori.

Nonostante l'Italia e la regione mediterranea siano considerate ad alta prevalenza di emoglobinopatie, non è stato identificato alcuno studio di prevalenza e di incidenza delle emoglobinopatie in Italia. Uno studio condotto in Friuli-Venezia Giulia dal 2010 al 2019, in una popolazione di neonati (n. 11.956) con almeno un genitore proveniente da un'area ad alto rischio o con anamnesi familiare positiva per emoglobinopatia, ha permesso di rilevare un'incidenza di emoglobine anomale del 4,34% (519/11.956). Le varianti identificate comprendevano HbS, HbC, HbD, HbE e HbX. La variante HbS è stata osservata in 347 neonati (2,9%) e il modello omozigote identificato in 24 casi (0,2%). Lo screening ha rilevato anche due casi di β -talassemia major. L'aumento della mobilità e dei flussi migratori che trasferiscono portatori di emoglobinopatie da aree endemiche ha generato un aumento delle mutazioni in Paesi non a rischio (Testa *et al.*, 2024).

Uno studio multicentrico italiano ha analizzato le schede di dimissione ospedaliera (SDO) di uno o più ricoveri con diagnosi principale o secondaria di anemia falciforme nel periodo gennaio 2010 – dicembre 2017, raccogliendo un campione rappresentativo di circa il 25% della popolazione italiana. La prevalenza di anemia falciforme è risultata nel 2018 pari a 13,1 casi per 100.000 soggetti assistiti, 10,9 casi per 100.000 maschi e 15,3 per 100.000 femmine (De Franceschi *et al.*, 2022). La prevalenza di anemia falciforme nei soggetti più giovani (<18 anni) e negli adulti (≥ 18 anni) è risultata rispettivamente di 17,2 e 12,4 casi per 100.000, con un tasso di incidenza nel 2018 pari a 0,93 casi di anemia falciforme per 100.000, corrispondenti a 567 nuovi pazienti affetti da anemia falciforme. Non sono disponibili stime della prevalenza di diagnosi di anemia falciforme specifiche della popolazione di donne in gravidanza (De Franceschi *et al.*, 2022).

Non è stato identificato alcuno studio sui potenziali danni psicosociali associati allo screening eseguito in epoca prenatale; un solo studio (n. 87; 72 coppie) ha analizzato l'impatto psicologico dello screening per emoglobinopatie in epoca preconcezionale in una popolazione olandese con

origini etniche da Paesi considerati a rischio (Lakeman *et al.*, 2008). Sono stati identificati tre portatori di fibrosi cistica e sette portatori di emoglobinopatia; nessuna coppia è risultata a rischio (entrambi i componenti portatori) e il livello di ansia riportato dalle persone coinvolte si è ridotto durante il periodo di studio ($p = 0,001$). Nessuno dei portatori si è sentito meno sano, sei si sono sentiti sollevati e uno contrariato. Quattro portatori non erano consapevoli del rischio residuo di avere un figlio affetto. I partecipanti si sono dichiarati soddisfatti e non si sono pentiti della partecipazione, né hanno riportato gravi sentimenti di discriminazione o stigmatizzazione. Il 27% dei partecipanti, qualora si fosse riconosciuto in una coppia a rischio, ha dichiarato che avrebbe considerato di non avere (altri) figli. Il 73% dei soggetti non ha riferito preoccupazione durante l'attesa del referto, il 68% si è dichiarato sollevato una settimana dopo aver avuto l'esito del test e il 62% tre mesi dopo; quattro persone erano contrariate una settimana dopo aver avuto l'esito del test e nessuna a tre mesi (Lakeman *et al.*, 2008).

L'impatto dello screening prenatale sulle decisioni in tema riproduttivo, per esempio la scelta di effettuare un test diagnostico fetale invasivo, di interrompere la gravidanza e la pianificazione di gravidanze future, è stato valutato in sei studi condotti in Paesi ad alte risorse e inclusi nella revisione sistematica di Ontario Health (Quality) (2023). La proporzione di coppie che, a seguito di un iter di screening sequenziale (screening della madre biologica, screening del padre biologico e diagnosi fetale invasiva) ed esito di feto affetto, ha deciso di interrompere la gravidanza è stata valutata in quattro dei sei studi inclusi e varia da 69,1% a 100% delle gravidanze (Ontario Health (Quality) 2023).

In Regno Unito, in assenza di un programma di screening preconcezionale, la proporzione di coppie che aveva deciso di interrompere la gravidanza variava dal 45,3% al 31,5% a seconda che l'esito positivo (presenza di feto affetto) del test diagnostico prenatale fosse reso noto entro le 12 settimane e 6 giorni di età gestazionale o oltre le 14 settimane di età gestazionale. Nella medesima popolazione (n. 6.608.575 donne in gravidanza), in un totale di 8.867 coppie identificate a rischio, il 44,4% (n. 3.941) ha eseguito un test diagnostico prenatale invasivo (prelievo dei villi coriali, amniocentesi); la presenza di un feto portatore, affetto o senza alcuna delle anomalie ricercate, è stata diagnosticata, rispettivamente, nel 49,4% (n. 1.948), 24,5% (n. 964) e 25,6% (n. 1.007) dei casi. L'esito incerto o non noto del test diagnostico prenatale è stato riportato in 0,6% dei casi (n. 22) (Weil *et al.*, 2020).

Tra le coppie a rischio (entrambi i genitori portatori), il ricorso a metodiche diagnostiche invasive (prelievo dei villi coriali o amniocentesi) è avvenuto dal 33,3% al 100% dei casi nei sei studi inclusi che hanno considerato questo esito (Ontario Health (Quality) 2023).

Nessuno degli studi inclusi nella revisione sistematica di Ontario Health (Quality) ha valutato l'impatto di varianti di incerto significato.

Bibliografia

De Franceschi L, Castiglioni C, Condorelli C, Valsecchi D, Premoli E, Fiocchi C, Perrone V, Esposti LD, Forni GL, On Behalf Of The GREATalyS Study Group. Real-World Evidence on Disease Burden and Economic Impact of Sickle Cell Disease in Italy. *J Clin Med*. 2022 Dec 23;12(1):117.

Lakeman P, Plass AM, Henneman L, Bezemer PD, Cornel MC, ten Kate LP. Three-month follow-up of Western and non-Western participants in a study on preconceptional ancestry-based carrier couple screening for cystic fibrosis and hemoglobinopathies in the Netherlands. *Genet Med*. 2008 Nov;10(11):820-30.

NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).

Ontario Health (Quality). Carrier Screening Programs for Cystic Fibrosis, Fragile X Syndrome, Hemoglobinopathies and Thalassemia, and Spinal Muscular Atrophy: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2023 Aug 10;23(4):1-398.

Testa ER, Robazza M, Barbieri F, Travan L, Miani MP, Miorin E, Toller I, Dragovic D, Moretti V, Facchin S, Valeri P, Geremia L, Brunetta V, Dall'Amico R, Bontadini A. Ten years of a neonatal screening program for hemoglobinopathies in Friuli-Venezia Giulia: first regional experience in Italy. Blood Transfus. 2024 Nov;22(6):529-536.

Weil LG, Charlton MR, Coppinger C, Daniel Y, Streetly A. Sickle cell disease and thalassaemia antenatal screening programme in England over 10 years: a review from 2007/2008 to 2016/2017. J Clin Pathol. 2020 Apr;73(4):183-190.

Screening degli anticorpi anti-eritrociti irregolari (diversi dal gruppo a e b)

Quesito

Nelle donne in gravidanza con fenotipo Rh(D) negativo si dovrebbe offrire di routine l'immunoprofilassi anti-D prenatale?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	Si
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Si; Pilgrim <i>et al.</i> , 2009
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	6: Turner <i>et al.</i> , 2012; Okwundu & Afolabi, 2013; McBain <i>et al.</i> , 2015; White <i>et al.</i> , 2019; Hamel <i>et al.</i> , 2020; Xie <i>et al.</i> 2020.
Tipologia studi inclusi	4 Revisioni sistematiche con metanalisi 1 Revisione sistematica 1 RCT

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica ha identificato 12 pubblicazioni derivate da 8 studi che hanno confrontato l'efficacia della *Routine Antenatal Anti-D Prophylaxis* (RAADP), somministrata secondo diversi regimi, rispetto a un gruppo di controllo (Pilgrim *et al.*, 2009). Tra le donne che hanno ricevuto la RAADP è stato osservato un tasso di alloimmunizzazione inferiore (n. 19.719; tasso di alloimmunizzazione 0,33%) rispetto al gruppo di controllo (n. 11.049; tasso di alloimmunizzazione 1,2%), con OR 0,37 (IC95% 0,21-0,65) (Pilgrim *et al.*, 2009).

La qualità degli studi inclusi nella revisione è considerata bassa (Pilgrim *et al.*, 2009), trattandosi di studi non randomizzati che utilizzano gruppi di controllo reclutati in epoche storiche diverse rispetto a quelle del gruppo di intervento. L'impiego di controlli storici presenta diverse criticità: le pratiche cliniche ostetriche sono cambiate nel tempo, influenzando esiti come il tasso di tagli cesarei e altre procedure invasive prenatali (Pilgrim *et al.*, 2009). Inoltre, i test di laboratorio utilizzati in passato per rilevare gli anticorpi anti-Rh(D) materni erano meno accurati rispetto a quelli attuali, il che potrebbe aver portato a una sottostima dell'incidenza di alloimmunizzazione nel gruppo di controllo (Urbaniak, 1998). Indipendentemente dall'uso della RAADP, il tasso di alloimmunizzazione nella popolazione si è ridotto nel tempo, probabilmente a causa dell'evoluzione delle pratiche ostetriche, tra cui un impiego più attento delle immunoglobuline anti-Rh(D) in seguito a potenziali eventi sensibilizzanti (MacKenzie *et al.*, 1999). Di conseguenza, gli studi basati su controlli storici potrebbero sovrastimare il grado di protezione offerto dalla RAADP (Pilgrim *et al.*, 2009).

Ulteriore limite della revisione (Pilgrim *et al.*, 2009) è la marcata eterogeneità tra gli studi nella durata del follow-up utilizzato per identificare i casi di alloimmunizzazione anti-Rh(D). Poiché il tasso di alloimmunizzazione atteso è superiore a quello rilevato alla nascita o nei primi sei mesi postpartum, un follow-up adeguato è essenziale per una stima affidabile della frequenza di alloimmunizzazione materna (Pilgrim *et al.*, 2009). Tra gli studi inclusi nella revisione, solo due hanno prolungato il follow-up fino alla gravidanza successiva (Mayne *et al.*, 1997; MacKenzie *et*

al., 1999). L'analisi limitata ai due studi di comunità non randomizzati considerati di qualità relativamente superiore (Mayne *et al.*, 1997; MacKenzie *et al.*, 1999) ha mostrato che un programma di RAADP può ridurre il tasso di alloimmunizzazione dallo 0,95% allo 0,35%, con una riduzione assoluta del rischio dello 0,6% nelle madri Rh(D) negative a rischio, ovvero con un feto Rh(D) positivo (Pilgrim *et al.*, 2009). Il numero di donne Rh(D) negative con feto Rh(D) positivo da trattare (*Number Needed to Treat*, NNT) per prevenire un caso di alloimmunizzazione è pari a 166; in assenza di un programma di genotipizzazione fetale non invasiva (NIPT), che consentirebbe di conoscere il gruppo sanguigno fetale prima della nascita, il NNT aumenta a 278 (Pilgrim *et al.*, 2009).

Una *bias-adjusted* metanalisi successiva, basata sugli stessi studi, ha confermato l'efficacia della RAADP nel prevenire l'alloimmunizzazione nelle donne Rh(D) negative (OR 0,31; IC95% 0,17-0,56) (Turner *et al.*, 2012).

La RAADP non è risultata efficace nel prevenire l'alloimmunizzazione delle donne Rh(D) negative durante la gravidanza in una revisione sistematica di RCT o quasi-RCT (McBain *et al.*, 2015) che ha incluso due studi (Huchet *et al.*, 1987; Lee & Rawlinson, 1995) con un totale di oltre 4500 donne. La RAADP è stata somministrata a 28 e 34 settimane di gestazione, con un regime a doppia dose di 500 UI in uno studio (Huchet *et al.*, 1987) e di 250 UI nell'altro (Lee & Rawlinson, 1995). Il rischio di bias è stato considerato moderato-alto. I risultati mostrano l'assenza di una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di alloimmunizzazione Rh(D) in gravidanza (RR 0,42; IC95% 0,15-1,17) ed entro 12 mesi dal parto (RR 0,39; IC95% 0,10-1,62).

Una successiva revisione sistematica (Hamel *et al.*, 2020) non ha identificato ulteriori trial clinici oltre ai due (Huchet *et al.*, 1987; Lee & Rawlinson, 1995) già inclusi in McBain *et al.* (2015). L'analisi limitata all'unico dei due studi inclusi, che ha condotto un follow-up fino a 12 mesi dal parto e impiegato un regime a doppia dose di 500 UI, realizzata utilizzando un indice di efficacia specifico per le analisi di eventi rari (il *Peto odds ratio*, POR), ha dimostrato un'efficacia della RAADP nel prevenire l'alloimmunizzazione materna (POR 0,22; IC95% 0,05-0,87) (Hamel *et al.*, 2020).

Confronto tra l'efficacia dei diversi regimi profilattici

L'ipotesi che, determinando un livello residuo più elevato di anticorpi al termine della gravidanza, la somministrazione di due dosi da 500 UI di immunoglobuline anti-Rh(D) a 28 e 34 settimane possa garantire una maggiore copertura rispetto alla singola dose da 1500 UI a 28 settimane non è stata confermata in una metanalisi di studi osservazionali (Urbaniak, 1998).

L'analisi dei dati provenienti dagli studi che hanno utilizzato due dosi da 500 UI a 28 e 34 settimane fornisce una stima del tasso di alloimmunizzazione dello 0,30% (IC95% 0,22-0,38%), leggermente inferiore rispetto a quella ottenuta con una singola dose da 1500 UI (0,34%; IC95% 0,28-0,40%) (Pilgrim *et al.*, 2009). Tuttavia, poiché nei gruppi di controllo degli studi che hanno utilizzato due dosi da 500 UI il tasso di alloimmunizzazione era più basso rispetto a quello osservato in tutti gli altri studi, la stima puntuale dell'OR per una singola dose da 1500 UI a 28 settimane risulta inferiore, cioè più efficace, (0,20; IC% 0,13-0,29) rispetto a quella per due dosi da 500 UI (0,33; IC95% 0,20-0,55) (Pilgrim *et al.*, 2009). Gli intervalli di confidenza al 95% del tasso di sensibilizzazione e dell'OR si sovrappongono, indicando pertanto che le differenze tra i due regimi profilattici non risultano statisticamente significative (Pilgrim *et al.*, 2009).

■ Appendice SNLG 1/2025 Pt. 2

Un RCT (n. 277) ha mostrato una maggiore presenza di immunoglobuline anti-Rh(D) nel siero materno al momento del parto nelle donne trattate con doppia dose da 625 UI a 28 e 34 settimane rispetto alla singola dose da 1.500 UI a 28 settimane (86% *vs.* 56%; OR 4,91; IC95% 2,67-9,02). Dopo aggiustamento della stima per potenziali fattori confondenti, come aumento di peso materno e intervallo tra ultima dose e parto, la differenza tra i due regimi profilattici ha perduto significatività statistica (odds ratio aggiustato, ORa 1,55; IC95% 0,62-3,87) (White *et al.*, 2019).

Una metanalisi di 24 RCT (64.860 donne) ha valutato l'efficacia di diversi regimi di RAADP nella prevenzione dell'alloimmunizzazione in donne Rh(D) negative con feto Rh(D) positivo (Xie *et al.*, 2020). Rispetto ai gruppi di controllo non trattati o trattati con placebo, si sono dimostrati efficaci:

- il regime con doppia dose da 1.500 UI a 28 e 34 settimane (OR 0,00; IC95% 0,00-0,04)
- il regime con doppia dose da 500 UI a 28 e 34 settimane (OR 0,01; IC95% 0,01-0,03)
- il regime con doppia dose da 250 UI a 28 e 34 settimane (OR 0,15; IC95% 0,09-0,24)
- il regime con singola dose da 1.500 UI a 28 settimane (OR 0,01; IC95% 0,00-0,01)
- il regime con singola dose da 1.250 UI a 28 settimane (OR 0,05; IC95% 0,01-0,18).

Il regime con doppia somministrazione di 1500 UI a 28 e 34 settimane è risultato il più efficace (analisi dell'area sotto la curva del ranking cumulativo, SUCRA = 96,8%), seguito dal regime con singola dose da 1500 UI a 28 settimane (SUCRA = 89,2%); il regime con singola dose da 1500 UI a 28 settimane è risultato più efficace rispetto alla doppia dose da 500 UI a 28 e 34 settimane (OR 0,41; IC95% 0,20-0,82).

Un RCT (n. 432) ha confrontato la somministrazione intramuscolare della RAADP con quella endovenosa (MacKenzie *et al.*, 2004). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative, ma la potenza dello studio non era sufficiente per rilevarle (MacKenzie *et al.*, 2004). Una revisione sistematica di RCT ha incluso due studi (n. 447 donne Rh(D) negative) e ha concluso che le prove disponibili non sono sufficienti per raccomandare una specifica via di somministrazione (Okwundu & Afolabi, 2013).

Aderenza e accettabilità

È stato ipotizzato che i regimi profilattici a singola dose possano garantire una maggiore aderenza da parte delle pazienti (NICE, 2008).

Uno studio osservazionale ha misurato l'aderenza alla RAADP con somministrazione di 500 UI a 28 e 34 settimane in un campione di donne inglesi tra il 1992 e il 1996. I risultati hanno mostrato che l'89% delle donne aveva ricevuto la prima dose, il 76% entrambe le dosi e solo il 29% le aveva ricevute rispettando la tempistica raccomandata (MacKenzie *et al.*, 1999). Risultati sovrapponibili sono riportati in una coorte storica 1997-2003, con il 90% delle donne che aveva ricevuto la prima dose e il 79% che aveva completato il ciclo con entrambe le dosi (MacKenzie *et al.*, 2006).

Uno studio osservazionale prospettico ha riscontrato una maggiore aderenza al regime a singola dose rispetto a quello a doppia dose (OR 1,68; IC95% 1,08-2,64) (MacKenzie *et al.*, 2011). Uno studio retrospettivo ha rilevato che la maggior parte delle donne che rifiuta un regime a due dosi tende a non accettare nemmeno la prima dose, indicando che l'adozione di un regime a dose singola potrebbe non avere un impatto significativo sull'aderenza complessiva (Chaffe *et al.*,

2007). Un possibile vantaggio del regime a due dosi è la possibilità di offrire la seconda dose a 34 settimane anche alle donne che non hanno ricevuto la prima (Pilgrim *et al.*, 2009).

Costi e analisi di costo-efficacia

Un modello di analisi economica ha stimato che la somministrazione universale della RAADP alle donne in gravidanza con gruppo Rh(D) negativo ha un rapporto beneficio/costo favorevole rispetto alla mancata offerta del trattamento. Il costo per QALY (*Quality-Adjusted Life Year*) guadagnato dalla RAADP somministrata alle primigravide Rh(D) negative rispetto all'assenza di profilassi varia tra £ 9.000 e £ 15.000 (Pilgrim *et al.*, 2009). Se somministrata a tutte le donne Rh(D) negative, il costo per QALY è compreso tra £ 20.000 e £ 35.000, a seconda del regime utilizzato nel modello economico applicato all'NHS del Regno Unito. Il regime profilattico a singola dose di 1500 UI risulta economicamente più conveniente rispetto al regime a doppia dose di 500 UI (Pilgrim *et al.*, 2009).

Quesito

Nelle donne in gravidanza con fenotipo Rh(D) negativo si dovrebbe offrire il NIPT per la determinazione del genotipo Rh(D) fetale?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	Sì
Strategia di ricerca di "Antenatal care" (NICE, 2021)	In merito a tale quesito, NICE, 2021 fa riferimento al documento di riferimento "Diagnostic guidance High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RH(D) genotype" (NICE, 2016), il quale utilizza la strategia di ricerca elaborata dal Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics Technology Assessment Group (Yang <i>et al.</i> , 2016)
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; Yang <i>et al.</i> , 2016
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	Saramago <i>et al.</i> , 2018; Ontario Health, 2020; Runkel <i>et al.</i> , 2020
Tipologia studi inclusi	3 Revisioni sistematiche e metanalisi

Descrizione narrativa delle prove

Accuratezza diagnostica

Una revisione sistematica di revisioni sistematiche (Ontario Health, 2020) ha paragonato l'accuratezza diagnostica del NIPT *vs.* metodi tradizionali (prelievo di sangue cordonale alla nascita e prelievo di sangue fetale a seguito di esami prenatali invasivi) nell'identificare il genotipo fetale Rh(D). In base a tre revisioni sistematiche a basso rischio di bias (Geifman-Holtzman *et al.*, 2006; Zhu *et al.*, 2014; Mackie *et al.*, 2017), lo studio ha stimato, in donne con gravidanza fisiologica, una accuratezza diagnostica del test (definita come percentuale di risultati corretti)

compresa fra 91,4% e 98,5%; valori di sensibilità compresi tra 95,4% e 99,3%; valori di specificità da 97,7% a 98,9%; valore predittivo del test compreso tra 98,7% e 99,4%; valore predittivo negativo fra 92,1% e 98%.

Una metanalisi (n. 12 studi di coorte, di cui 11 considerati ad alto rischio di bias) ha stimato l'accuratezza diagnostica del NIPT pari a 99,9% (IC95% 99,5-100) (Runkel *et al.*, 2020). In tutti gli studi l'accuratezza diagnostica del NIPT veniva confrontata con l'identificazione del fattore Rh(D) su prelievo di sangue cordonale (*gold standard*), assumendo una accuratezza del prelievo postnatale pari a 100%. Poiché l'identificazione del fattore Rh(D) neonatale su sangue cordonale può portare a una frequenza di falsi negativi pari allo 0,09% (de Haas *et al.*, 2016), l'accuratezza diagnostica del NIPT potrebbe essere stata sottostimata.

Il NIPT per l'identificazione del genotipo fetale Rh(D) può portare a risultati non conclusivi (ossia risultati che non indicano se il genotipo fetale sia Rh(D) positivo o negativo) nel 4,0% (IC95% 1,5-10,3) dei casi (NICE, 2016).

Sono stati riconosciuti alcuni fattori di rischio per risultati non conclusivi, tra cui epoca gestazionale all'esecuzione del NIPT, varianti del gene Rh(D), metodi di laboratorio utilizzati e caratteristiche etniche della popolazione, mentre altri possibili fattori rimangono al momento non identificati (NICE, 2016). Uno studio di coorte multicentrico condotto in Inghilterra (n. 2.288 donne) ha confrontato l'efficacia del test prima e dopo le 11 settimane e ha rilevato una sensibilità del test del 96,85% (IC95% 94,95-98,05) se eseguito prima delle 11 settimane e una sensibilità del 99,83% (IC95% 99,06-99,97) a 11 settimane. I valori di specificità variavano dal 94,40% (IC95% 91,51-96,34) prima delle 11 settimane al 95,25% (IC95% 92,53-97,01) a 11 settimane (Chitty *et al.*, 2014). Il tasso di risultati non conclusivi si riduce dopo le 11 settimane gestazionali (NICE 2016; Saramago *et al.*, 2018; Ontario Health, 2020; Clausen, 2024; Alshehri & Jackson, 2021).

In merito alla tecnica di laboratorio utilizzata, una revisione sistematica e metanalisi (Alshehri & Jackson, 2021) ha osservato che l'analisi di due o più esoni, rispetto a quella di un singolo esone, per la ricerca del genotipo Rh(D) fetale incrementa la sensibilità del test dal 91% al 100%.

Rischio di alloimmunizzazione associato all'utilizzo del NIPT

Uno studio di simulazione incluso nel documento di riferimento (NICE, 2016) ha valutato il rischio di alloimmunizzazione assumendo che: (1) l'accuratezza diagnostica della determinazione del fattore Rh(D) eseguito su cordone ombelicale sia pari al 100%; (2) l'esecuzione dell'immunoprofilassi post partum venga effettuata in base ai risultati dell'esame su cordone ombelicale, ossia in caso di neonato Rh(D) positivo; (3) l'esecuzione dell'immunoprofilassi prenatale, quando necessaria, venga offerta a 28 settimane di gravidanza. Gli esiti dello studio di simulazione sono stati definiti come: percentuale di donne che ricevono l'immunoprofilassi prenatale; percentuale di alloimmunizzazione prenatale; morte neonatale a causa di alloimmunizzazione. La percentuale di donne Rh(D) negative candidate all'immunoprofilassi prenatale mirata, a seguito dell'uso del NIPT, è risultata pari allo 65,9%. La frequenza della somministrazione di immunoprofilassi prenatale non necessaria, ossia in donne Rh(D) negative con feto Rh(D) negativo, diminuirebbe dal 38,9% (frequenza stimata in caso di immunoprofilassi prenatale universale) al 5,7% (frequenza stimata in caso di immunoprofilassi prenatale mirata). Il NIPT è associato a un rischio di diagnosticare erroneamente il genotipo Rh(D) fetale positivo come negativo nell'1,2% di donne Rh(D) negative, che perderebbero quindi l'opportunità di eseguire l'immunoprofilassi prenatale. Il rischio di alloimmunizzazione associato al NIPT è

stimato dello 0,284% nel caso la donna riceva l'immunoprofilassi anti-D nel post partum (a seguito di esame cordonale indicante un neonato Rh(D) positivo) e dello 0,294% in caso non venga eseguito l'esame cordonale e quindi in assenza di immunoprofilassi anti-Rh(D) nel post partum. Il rischio di alloimmunizzazione a seguito dell'immunoprofilassi universale è risultato pari a 0,281%, il rischio in caso di immunoprofilassi eseguita solamente nel post partum o a seguito di eventi prenatali considerati a rischio pari a 0,641%. Infine, il rischio di morte fetale o neonatale a seguito di alloimmunizzazione varia a seconda dei possibili scenari: in caso di utilizzo del NIPT è pari allo 0,0091%; a seguito di immunoprofilassi anti-Rh(D) prenatale è dello 0,0086%, mentre è più elevato (0,0198%) in caso di immunoprofilassi somministrata solo nel post partum o a seguito di eventi prenatali considerati a rischio. La simulazione ha stimato associato al NIPT, senza il controllo del fattore Rh(D) su sangue cordonale, un aumento di cinque casi di morte fetale o neonatale, in gravidanze successive, per ogni milione di donne con fenotipo Rh(D) negativo, da 86 casi (rischio associato all'immunoprofilassi prenatale universale) a 91 casi (rischio associato all'uso del NIPT) per ogni milione di donne.

Un altro studio di simulazione (Saramago *et al.*, 2018), condotto con metodologia simile a quella riportata dal documento di riferimento (NICE, 2016), ha osservato un aumento del rischio di alloimmunizzazione associato al NIPT, rispetto all'immunoprofilassi prenatale universale, fino a 13 casi ogni 100.000 donne. L'aumento si riduce di 3 casi ogni 100.000 donne nello scenario in cui viene eseguito il prelievo di sangue cordonale e quindi è prevista l'immunoprofilassi post partum in caso di donne con neonato Rh(D) positivo in cui il NIPT avesse erroneamente identificato un feto con genotipo Rh(D) negativo.

Una revisione sistematica di revisioni sistematiche ha osservato, sulla base di prove di qualità molto bassa derivate da un unico studio, un rischio di alloimmunizzazione minore del NIPT con profilassi mirata rispetto all'immunoprofilassi prenatale universale (Ontario Health, 2020). Lo studio incluso nella revisione sistematica (Tiblad *et al.*, 2013), giudicato ad alto rischio di bias, ha compreso 4.521 donne con fenotipo Rh(D) negativo, che hanno ricevuto immunoprofilassi prenatale mirata mediante NIPT, e un gruppo di controllo di 18.546 donne Rh(D) negative. Il gruppo di controllo aveva ricevuto come immunoprofilassi universale unicamente quella nel post partum e non quella prenatale. Nel gruppo di controllo, l'immunoprofilassi anti-D prenatale era stata somministrata solo a seguito di eventi considerati a rischio di alloimmunizzazione. L'incidenza di alloimmunizzazione associata all'immunoprofilassi mirata è risultata pari a 0,26% (IC95% 0,15-0,36), mentre quella del gruppo di controllo pari a 0,46% (IC95% 0,37-0,56), RR 0,55% (IC95% 0,35-0,87). La differenza assoluta del rischio è risultata pari a 0,20%, con un numero necessario da trattare (NNT) pari a 500 per prevenire un caso di alloimmunizzazione.

Una revisione sistematica e metanalisi ha incluso 12 studi, pubblicati in un periodo compreso fra 2008 e 2017, tutti di disegno osservazionale, con numerosità di popolazione variabile da 529 a 32.222 donne in gravidanza. La metanalisi dei dati di circa 60.000 partecipanti ha mostrato elevate sensibilità (99,9%; IC95% 99,5-100%) e specificità (99,2%; IC95% 98,5%-99,5%) del NIPT, senza identificare studi clinici controllati randomizzati, studi prospettici o studi non randomizzati di confronto del rischio di alloimmunizzazione, frequenza della MEFN, tasso di mortalità ed eventi avversi materni o neonatali tra l'immunoprofilassi mirata in base all'uso del NIPT e l'immunoprofilassi prenatale universale (Runkel *et al.*, 2020).

Aderenza e accettabilità

L'aderenza dell'uso del NIPT in donne con fenotipo Rh(D) negativo, senza segni di alloimmunizzazione, è stata valutata in una revisione sistematica che ha incluso cinque studi osservazionali prospettici (Grande *et al.*, 2013; Tiblad *et al.*, 2013; Clausen *et al.*, 2014; de Haas *et al.*, 2016; Haimila *et al.*, 2017) e uno studio retrospettivo (n. 239) (Damkjaer *et al.*, 2012), di qualità bassa, con numerosità compresa fra 284 e 25.789 donne in gravidanza (Ontario Health 2020). L'aderenza variava da 84% a 98%. Due di questi studi (de Haas *et al.*, 2016; Haimila *et al.*, 2017) hanno riportato tassi di aderenza incrementali nel tempo, da 69,7% a 97,3% nell'arco di due anni di esecuzione del test (Ontario Health, 2020).

Una revisione sistematica (Saramago *et al.*, 2018) ha incluso sette studi, di cui sei osservazionali prospettici, con una numerosità compresa tra 302 e 15.750 donne in gravidanza (de Haas *et al.*, 2012; Grande *et al.*, 2013; Tiblad *et al.*, 2013; Chitty *et al.*, 2014; Clausen *et al.*, 2014; Soothill *et al.*, 2015) e uno retrospettivo (n. 239) (Damkjaer *et al.*, 2012). I tassi di aderenza sono risultati da 70% a oltre 95%; l'accettabilità dell'immunoprofilassi prenatale in caso di referto NIPT di genotipo fetale positivo è risultata pari a 86%-96%.

Costi e analisi di costo-efficacia

I costi e il rapporto costo-efficacia dell'utilizzo del NIPT per la profilassi mirata variano a seconda degli studi considerati.

Il documento High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype (NICE 2016), in base ai risultati di uno studio di modellistica economica, stima che il costo del NIPT non dovrebbe superare il valore di £24. Questo comporterebbe un risparmio di £5,84 per gravidanza con fenotipo Rh(D) negativo, £584.000 ogni 100.000 gravidanze. Il modello comprende i costi attribuibili al prelievo di sangue cordonale a tutte le donne Rh(D) negative, indipendentemente dall'aver eseguito il NIPT in gravidanza.

Una revisione sistematica ha osservato una marcata variabilità del costo del NIPT tra diversi Paesi. Mentre in alcuni il costo è inferiore a 100 dollari canadesi, in altri varia da 399 a 450 dollari americani (Gajic-Veljanoski *et al.*, 2021). I costi relativi alla terapia dei casi di MEFN dipendono dalla gravità clinica e dal Paese in cui tale patologia viene trattata. I costi variano da 33.466 dollari americani per casi lievi a 147.274 dollari americani per casi gravi.

Quesiti

Quando deve essere offerto lo screening anticorpale alle donne in gravidanza con fenotipo Rh(D) negativo, in assenza di immunoprofilassi anti-D?

Quando deve essere offerto lo screening anticorpale alle donne in gravidanza, indipendentemente dal fenotipo Rh(D)?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; Saramago <i>et al.</i> , 2018
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	0
Tipologia studi inclusi	-

Descrizione narrativa delle prove

Sieroconversione verso l'antigene Rh(D)

L'identificazione dell'alloimmunizzazione Rh(D) entro la 28^a settimana di gestazione consente una migliore gestione delle gravidanze complicate e riduce la somministrazione non necessaria di immunoglobuline anti-Rh(D) (Abbey & Dunsmoor-Su, 2014).

Uno studio canadese ha stimato il tasso di alloimmunizzazione prima della 28^a settimana pari a 0,187% (Bowman, 1982); un registro statunitense (2002-2012) ha riportato un tasso di sieroconversione dello 0,099% (Abbey & Dunsmoor-Su, 2014); in uno studio olandese, il tasso di sieroconversione è risultato pari a 0,13% (Slootweg *et al.*, 2022).

Un'analisi costo-beneficio realizzata negli Stati Uniti indica come vantaggioso, considerando tassi di sieroconversione fino allo 0,5%, eseguire un solo test nel primo trimestre e somministrare le immunoglobuline anti-Rh(D), senza ripetere il test anticorpale, a 28 settimane, (Abbey & Dunsmoor-Su, 2014). Questo approccio presuppone che la somministrazione di immunoglobuline sia priva di effetti considerevoli e che il mancato riconoscimento di una sieroconversione precoce non abbia conseguenze rilevanti sulla salute fetale o neonatale (Abbey & Dunsmoor-Su, 2014).

Uno studio osservazionale, condotto su una coorte storica croata di 84.000 gravidanze (1993-2008), ha riportato una prevalenza di anticorpi anti-Rh(D) di 1,3% tra le donne Rh(D) negative. In 63% dei casi gli anticorpi anti-Rh(D) sono stati rilevati nello screening del primo trimestre, mentre in 37% dei casi sono stati identificati solo nello screening del terzo trimestre. Una buona parte delle gravidanze complicate da alloimmunizzazione tardiva ha presentato esiti avversi: l'11,11% delle donne con fenotipo Rh(D) negativo e con anticorpi anti-Rh(D) non identificati o non presenti allo screening del primo trimestre ha sviluppato una MEFN grave (Dajak *et al.*, 2011).

Non sono disponibili studi che abbiano confrontato l'esecuzione mensile del test di screening anticorpale, nelle donne con fenotipo Rh(D) negativo, con l'esecuzione del test limitata al primo e terzo trimestre.

Test anticorpale verso antigeni eritrocitari non-D

In uno studio di popolazione olandese (n. 305.000 gravidanze), la prevalenza di screening anticorpali positivi è risultata 1:80, la prevalenza di alloanticorpi clinicamente rilevanti diversi dall'anti-Rh(D) 1:300 (circa 4 volte superiore rispetto alla prevalenza degli anticorpi anti-Rh(D)); la prevalenza di gravidanze con alloanticorpi diversi dall'anti-Rh(D) a rischio di MEFN (antigene paterno positivo) è risultata 1:500 (Koelewijn *et al.* 2008b). Tassi di incidenza di alloimmunizzazione non-Rh(D) sovrapponibili sono stati registrati in uno studio di coorte australiano (115/34.450; 0,33%) (HealSmith *et al.*, 2019), irlandese (99/34.913; 0,28%) (Chandrasekar *et al.*, 2001) e canadese (599/155.1530; 0,36%) (Zwingerman *et al.*, 2015). Gli anticorpi che più frequentemente sono identificati nelle alloimmunizzazioni non-Rh(D) sono quelli anti-E, anti-C e anti-c (Koelewijn *et al.*, 2008b, HealSmith *et al.*, 2019). Si osserva una certa variabilità nelle frequenze dei diversi anticorpi, che possono essere spiegate in parte dalle variazioni etniche nella prevalenza dell'antigene e dalle differenze regionali nelle pratiche trasfusionali e nei protocolli di screening prenatale (Zwingerman *et al.*, 2015).

Nelle gravidanze con alloanticorpi clinicamente rilevanti diversi dall'anti-Rh(D) il tasso di ittero neonatale è 25%, la necessità di fototerapia 17%, il tasso di mortalità perinatale 1,21% (6 volte maggiore rispetto ai controlli), il tasso di MEFN gravi, con necessità di trasfusione fetale o di exsanguinotrasfusione nella prima settimana di vita, è 3,7% (Koelewijn *et al.* 2008a).

Il test di screening anticorpale eseguito nel primo trimestre presenta una sensibilità del 77,8% e una specificità del 99,8% nell'identificare forme gravi di MEFN causate da anticorpi verso antigeni non-Rh(D). Per rilevare un feto a rischio di MEFN grave da anticorpi verso antigeni non-Rh(D), il numero di donne da sottoporre a screening (*Number Needed to Screen*, NNS) è di circa 15.000, mentre il NNS per una MEFN grave da anticorpi anti-D è di 4000 (Koelewijn *et al.* 2008a). Nonostante il valore elevato di NNS, il test presenta un ottimo livello di accettabilità da parte della popolazione e gli effetti psicologici negativi dello screening, soprattutto nelle donne con un test falso positivo, sono stati ritenuti meno rilevanti dei benefici conseguenti alla tempestiva identificazione delle gravidanze a rischio di MEFN (Koelewijn *et al.* 2008a).

Sieroconversione verso antigeni non-Rh

Non tutti gli anticorpi antieritrocitari vengono rilevati durante lo screening del primo trimestre e le conseguenze cliniche di tali anticorpi a sviluppo tardivo sono diverse e di gravità differente (Andersson & Szabo, 2018).

Il tasso di alloimmunizzazione tardiva nelle donne Rh(D) positive è risultato pari a 0,06-0,43% (Heddle *et al.*, 1993). I fattori di rischio principali sono la parità e le precedenti trasfusioni di sangue (Slootweg *et al.*, 2016).

Uno studio retrospettivo australiano (n. 2.612 donne con fenotipo Rh(D) positivo) riporta un tasso di alloimmunizzazione tardiva, cioè la presenza di un uno screening positivo al terzo trimestre con un precedente test negativo al primo trimestre, pari a 0,23%. In circa la metà dei casi, un ittero lieve ha rappresentato la conseguenza clinica di questi anticorpi a sviluppo tardivo. Il limite di questo studio è costituito dal ridotto numero di casi identificati, solo 6 pazienti hanno infatti sviluppato un'alloimmunizzazione tardiva (Andersson & Szabo, 2018).

In uno studio di coorte (n. 67.570 nascite), il tasso di sieroconversione in donne negative al test di screening eseguito nel primo trimestre è risultato 0,26%. Gli anticorpi di nuova acquisizione più comuni erano anti-E, anti-c, anti-JkA, anti-C, anti-D, anti-M, anti-K e anti-S (Ding *et al.*, 2024). Nelle gravidanze che mostravano sieroconversione non sono stati identificati casi di morti intrauterine e neonatali dovute alla MEFN, i casi di anemia neonatale sono stati pari a 1,7% e il ricovero in terapia intensiva neonatale pari a 19,1% (Ding *et al.*, 2024).

In Olanda, uno studio di popolazione (n. 400.000 gravidanze) ha osservato il 25% di tutti i casi gravi di MEFN in donne Rh(D)-positive che avevano ottenuto un risultato negativo allo screening nel primo trimestre (Koelewijn *et al.*, 2008b). Degli 8 casi inattesi di MEFN grave, non identificati allo screening del primo trimestre, 2 si sono complicati con asfissia perinatale o kernittero conseguenti al mancato riconoscimento tempestivo di anemia fetale e iperbilirubinemia. Tutti i casi di alloimmunizzazione rilevati durante lo screening del primo trimestre, trattati tempestivamente, hanno ottenuto esiti neonatali migliori e fra di loro non sono stati registrati casi di morti perinatali correlabili direttamente alla MEFN (Koelewijn *et al.*, 2008b).

Uno studio retrospettivo di coorte olandese (n. 62.096 donne Rh(c)-negative) ha calcolato l'incidenza di MEFN nelle donne Rh(c)-negative con screening anticorpale positivo al terzo trimestre. Il tasso di alloimmunizzazione tardiva, identificata mediante screening nel terzo

trimestre, è risultato pari a 0,16%, con tasso di MEFN grave del 2% e di MEFN moderata del 22,5% (Slootweg *et al.*, 2016). Nella coorte olandese 2011-2013, successiva all'implementazione dello screening anticorpale nel terzo trimestre, è stata registrato un tasso minore di incidenza di MEFN grave dovuta ad alloimmunizzazione tardiva rispetto alla coorte storica 2002-2003. Gli autori hanno ipotizzato che questa riduzione sia attribuibile allo screening anticorpale che ha permesso di identificare precocemente la presenza degli alloanticorpi e, congiuntamente, a una pratica di induzione del travaglio a 37 settimane secondo i protocolli olandesi, per ridurre il rischio di sviluppare una MEFN grave (Slootweg *et al.*, 2016).

Uno studio retrospettivo croato (n. 84.000 gravidanze tra il 1993 e il 2008) ha registrato una prevalenza di anticorpi non anti-Rh(D) dello 0,2%. Il 90% di questi anticorpi è stato identificato allo screening del primo trimestre, il 10% allo screening del terzo trimestre. Il 68,75% delle donne con anticorpi non anti-Rh(D) clinicamente rilevanti identificati nel terzo trimestre ha sviluppato poi una MEFN grave; il 27% di tutte le MEFN gravi causate da anticorpi non anti-Rh(D) è stata causata da anticorpi non identificati nello screening del primo trimestre (Dajak *et al.*, 2011).

Bibliografia

- Abbey R, Dunsmoor-Su R. Cost-benefit analysis of indirect antiglobulin screening in Rh(D)-negative women at 28 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):938-945.
- Alshehri AA, Jackson DE. Non-Invasive Prenatal Fetal Blood Group Genotype and Its Application in the Management of Hemolytic Disease of Fetus and Newborn: Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev.* 2021;35(2):85-94.
- Andersson L, Szabo F. The incidence and outcome of clinically significant antibodies detected in Rhesus-D positive pregnant women of the Northern Territory. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(5):514-517.
- Bowman JM. The advantages of intravenous Rh-immune globulin. *Clin Obstet Gynecol.* 1982;25(2):341-347.
- Chaffe B, Ford J, Bills V. Routine antenatal anti-D prophylaxis and patient compliance with the two-dose regimen. *Transfus Med.* 2007;17(5):399-403.
- Chandrasekar A, Morris KG, Tubman TR, Tharma S, McClelland WM. The clinical outcome of non-RhD antibody affected pregnancies in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 2001;70(2):89-94.
- Chitty LS, Finning K, Wade A, *et al.* Diagnostic accuracy of routine antenatal determination of fetal RHD status across gestation: population based cohort study. *BMJ.* 2014;349:g5243.
- Clausen FB. Antenatal RHD screening to guide antenatal anti-D immunoprophylaxis in non-immunized D- pregnant women. *Immunohematology.* 2024;40(1):15-27.
- Clausen FB, Steffensen R, Christiansen M, *et al.* Routine noninvasive prenatal screening for fetal RHD in plasma of RhD-negative pregnant women-2 years of screening experience from Denmark. *Prenat Diagn.* 2014;34(10):1000-1005
- Damkjaer MB, Perslev A, Clausen FB, Dziegiel MH, Jørgensen FS. Study of compliance with a new, targeted antenatal D immunization prevention programme in Denmark. *Vox Sang.* 2012;103(2):145-149.
- Dajak S, Stefanović V, Capkun V. Severe hemolytic disease of fetus and newborn caused by red blood cell antibodies undetected at first-trimester screening (CME). *Transfusion.* 2011;51(7):1380-1388.

■ Appendix SNLG 1/2025 Pt. 2

- de Haas M, Thurik FF, van der Ploeg CP, *et al.* Sensitivity of fetal RHD screening for safe guidance of targeted anti-D immunoglobulin prophylaxis: prospective cohort study of a nationwide programme in the Netherlands. *BMJ*. 2016;355:i5789.
- de Haas M, van der Ploeg CPB, Scheffer PG, *et al.* A nation-wide fetal RHD screening programme for targeted antenatal and postnatal anti-D. *ISBT Sci Ser*. 2012;7:164–7.
- Ding JJ, Abels E, Jacobs JW, *et al.* Rate of clinically significant red blood cell antibody seroconversion in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2024;37(1):2419370.
- Gajic-Veljanoski O, Li C, Schaink AK, *et al.* Noninvasive Fetal RhD Blood Group Genotyping: A Systematic Review of Economic Evaluations. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021;43(12):1416-1425.e5.
- Geifman-Holtzman O, Grotegut CA, Gaughan JP. Diagnostic accuracy of noninvasive fetal Rh genotyping from maternal blood—a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195(4):1163-1173.
- Grande M, Ordoñez E, Cirigliano V, *et al.* Clinical application of midtrimester non-invasive fetal RHD genotyping and identification of RHD variants in a mixed-ethnic population. *Prenat Diagn*. 2013;33(2):173-178.
- Haimila K, Sulin K, Kuosmanen M, *et al.* Targeted antenatal anti-D prophylaxis program for RhD-negative pregnant women - outcome of the first two years of a national program in Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(10):1228-1233.
- Hamel C, Esmailisariji L, Thuku M, Michaud A, Sikora L, Fung-Kee-Fung K. Antenatal and postpartum prevention of Rh alloimmunization: A systematic review and GRADE analysis. *PLoS One*. 2020;15(9):e0238844.
- HealSmith S, Savoia H, Kane SC. How clinically important are non-D Rh antibodies? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(7):877-884.
- Heddle NM, Klama L, Frassetto R, O'Hoski P, Leaman B. A retrospective study to determine the risk of red cell alloimmunization and transfusion during pregnancy. *Transfusion*. 1993;33(3):217-220.
- Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, Brossard Y, Larsen M, Parnet-Mathieu F. Application anté-partum du traitement préventif d'immunisation rhésus D chez les femmes rhésus négatif. Evaluation parallèle des passages transplacentaires d'hématies fœtales. Résultats d'une étude multicentrique menée en région parisienne [Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicenter study carried out in the Paris region]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1987;16(1):101-111.
- Koelewijn JM, Vrijkotte TG, van der Schoot CE, Bonsel GJ, de Haas M. Effect of screening for red cell antibodies, other than anti-D, to detect hemolytic disease of the fetus and newborn: a population study in the Netherlands. *Transfusion*. 2008a;48(5):941-952.
- Koelewijn JM, Vrijkotte TG, de Haas M, van der Schoot CE, Bonsel GJ. Women's attitude towards prenatal screening for red blood cell antibodies, other than RhD. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008b;8:49.
- Lee D, Rawlinson VI. Multicentre trial of antepartum low-dose anti-D immunoglobulin. *Transfus Med*. 1995;5(1):15-19.
- MacKenzie IZ, Bichler J, Mason GC, *et al.* Efficacy and safety of a new, chromatographically purified rhesus (D) immunoglobulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117(2):154-161.
- MacKenzie IZ, Bowell P, Gregory H, Pratt G, Guest C, Entwistle CC. Routine antenatal Rhesus D immunoglobulin prophylaxis: the results of a prospective 10 year study [published correction appears in *Br J Obstet Gynaecol* 1999 Jul;106(7):749]. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(5):492-497.

- MacKenzie IZ, Dutton S, Roseman F. Evidence to support the single-dose over the two-dose protocol for routine antenatal anti-D Rhesus prophylaxis: a prospective observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(1):42-46.
- MacKenzie IZ, Findlay J, Thompson K, Roseman F. Compliance with routine antenatal rhesus D prophylaxis and the impact on sensitisations: observations over 14 years. *BJOG.* 2006;113(7):839-843.
- Mackie FL, Hemming K, Allen S, Morris RK, Kilby MD. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* 2017;124(1):32-46.
- Mayne S, Parker JH, Harden TA, Dodds SD, Beale JA. Rate of RhD sensitisation before and after implementation of a community based antenatal prophylaxis programme. *BMJ.* 1997;315(7122):1588.
- McBain RD, Crowther CA, Middleton P. Anti-D administration in pregnancy for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(9):CD000020.
- National Institute for Health and Care Excellence. Routine antenatal anti-D prophylaxis for women who are rhesus D negative. Technology appraisal guidance. Reference number: TA156. Published: 27 August 2008
- National Institute for Health and Care Excellence. High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal RHD genotype. NICE diagnostic guidance 25. November 2016
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Ontario Health (Quality). Noninvasive Fetal Rh(D)D Blood Group Genotyping: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2;20(15):1-160. November 2020
- Okwundu CI, Afolabi BB. Intramuscular versus intravenous anti-D for preventing Rhesus alloimmunization during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(1):CD007885.
- Pilgrim H, Lloyd-Jones M, Rees A. Routine antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(10):iii-103.
- Runkel B, Bein G, Sieben W, Sow D, Polus S, Fleer D. Targeted antenatal anti-D prophylaxis for RhD-negative pregnant women: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):83.
- Saramago P, Yang H, Llewellyn A, *et al.* High-throughput non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women not known to be sensitised to the RhD antigen: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018;22(13):1-172.
- Slootweg YM, Koelewijn JM, van Kamp IL, van der Bom JG, Oepkes D, de Haas M. Third trimester screening for alloimmunisation in Rhc-negative pregnant women: evaluation of the Dutch national screening programme. *BJOG.* 2016;123(6):955-963. doi:10.1111/1471-0528.13816
- Slootweg YM, Zwiers C, Koelewijn JM, *et al.* Risk factors for RhD immunisation in a high coverage prevention programme of antenatal and postnatal RhIg: a nationwide cohort study. *BJOG.* 2022;129(10):1721-1730.
- Soothill PW, Finning K, Latham T, Wreford-Bush T, Ford J, Daniels G. Use of cfDNA to avoid administration of anti-D to pregnant women when the fetus is RhD-negative: implementation in the NHS. *BJOG.* 2015;122(12):1682-1686.
- Tiblad E, Taune Wikman A, Ajne G, *et al.* Targeted routine antenatal anti-D prophylaxis in the prevention of RhD immunisation--outcome of a new antenatal screening and prevention program. *PLoS One.* 2013;8(8):e70984.

■ Appendix SNLG 1/2025 Pt. 2

- Turner RM, Lloyd-Jones M, Anumba DO, *et al.* Routine antenatal anti-D prophylaxis in women who are Rh(D) negative: meta-analyses adjusted for differences in study design and quality. *PLoS One*. 2012;7(2):e30711.
- Urbaniak SJ. The scientific basis of antenatal prophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:11–18
- White SW, Cheng JC, Penova-Veselinovic B, *et al.* Single dose v two-dose antenatal anti-D prophylaxis: a randomised controlled trial. *Med J Aust*. 2019;211(6):261-265.
- Xie X, Fu Q, Bao Z, Zhang Y, Zhou D. Clinical value of different anti-D immunoglobulin strategies for preventing Rh hemolytic disease of the fetus and newborn: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(3):e0230073.
- Yang H, Saramago Goncalves P, Llewellyn A, *et al.* High-throughput, non-invasive prenatal testing for fetal rhesus D status in RhD-negative women not known to be sensitised to the RhD antigen: a systematic review and economic evaluation. May 2016.
- Zhu YJ, Zheng YR, Li L, *et al.* Diagnostic accuracy of non-invasive fetal RhD genotyping using cell-free fetal DNA: a meta analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(18):1839-1844.
- Zwingerman R, Jain V, Hannon J, Zwingerman N, Clarke G. Alloimmune Red Blood Cell Antibodies: Prevalence and Pathogenicity in a Canadian Prenatal Population. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(9):784-790.

SEZIONE 4
PROBLEMI PSICOSOCIALI IN GRAVIDANZA

Violenza domestica/ di genere

Quesito	
Lo screening per la violenza domestica/ di genere deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza?	
Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Si; AHRQ. (Agency for Healthcare Research and Quality). Screening for intimate partner violence and caregiver abuse of older and vulnerable adults: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Draft. AHRQ Publication No. 24-05315-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2024.
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	4
Tipologia studi inclusi	1 RCT 1 studio di coorte prospettico 2 studi trasversali

Descrizione narrativa delle prove

(a) Studi inclusi nel documento di riferimento (AHRQ, 2024)

Tre studi clinici controllati randomizzati (RCT) (n. 3.579) hanno confrontato lo screening universale per la violenza *vs.* nessuno screening. I tre studi sono stati condotti in Canada (MacMillan *et al.*, 2009), in Nuova Zelanda (Koziol-McLain *et al.*, 2010) e negli Stati Uniti (Klevens *et al.*, 2012). Gli studi considerati sono eterogenei e non specifici per popolazione di donne in gravidanza.

Un RCT (n. 6.743 donne), condotto in Ontario tra luglio 2005 e dicembre 2006, ha confrontato screening *vs.* nessun intervento (MacMillan *et al.*, 2009). Le donne del gruppo screening (n. 3.271) hanno compilato il *Woman Abuse Screening Tool* (WAST), i risultati positivi venivano comunicati al medico curante che effettuava ulteriori colloqui. I principali esiti valutati includevano la riesposizione alla violenza e la qualità della vita. Dopo 18 mesi, la recidiva di violenza era del 46% nel gruppo di screening e del 53% nel gruppo di controllo, una differenza non statisticamente significativa (*odds ratio aggiustato*, ORa 0,82; IC95% 0,32-2,12). Le donne del gruppo screening hanno mostrato un lieve miglioramento della qualità di vita, statisticamente non significativo (differenza del punteggio a 18 mesi: 3,74; IC95% 0,47-7,00). Non sono stati segnalati danni derivanti dallo screening.

Un RCT (n. 399 donne), condotto in un pronto soccorso urbano in Nuova Zelanda, ha confrontato screening *vs.* nessun intervento (Koziol-McLain J *et al.*, 2010). Le donne assegnate al gruppo intervento hanno completato uno screening di 3 item sulla violenza domestica (*Partner Violence Screen*), hanno ricevuto informazioni sulla violenza, una valutazione del rischio e l'eventuale invio a un centro di riferimento. L'intervento di screening non ha ridotto in misura statisticamente significativa l'esposizione alla violenza durante il periodo di follow-up di 3 mesi: 12,0% di segnalazioni tra le donne nel gruppo di trattamento *vs.* 13,6% tra le donne nel gruppo di cure abituali (ORa 0,86; IC95% 0,39-1,92).

Un RCT è stato condotto in 10 centri di assistenza sanitaria primaria in Illinois, tra maggio 2009 e aprile 2010 (Klevens J *et al.*, 2012). Sono state arruolate 2708 donne, per lo più afro-americane non latine (55%) e latine (37%), con un'età media di 39 anni. Le donne sono state assegnate a tre gruppi: (1) screening per la violenza domestica mediante il *Partner Violence Screen* associato a un elenco di risorse locali sulla violenza (n. 909); (2) solo elenco di risorse disponibili (n. 893); (3) gruppo di controllo, né screening né elenco di risorse (n. 898). Al follow-up di 1 anno, non sono state osservate differenze statisticamente significative nella recidiva della violenza domestica; nella qualità della vita, sia fisica che mentale; nel numero di giorni di malattia, ricoveri ospedalieri, visite al pronto soccorso o in ambulatorio; nella percentuale di donne che hanno richiesto aiuto presso servizi dedicati alla lotta contro la violenza.

L'accuratezza degli strumenti di screening nell'identificare la violenza domestica attuale o passata è stata valutata in uno studio osservazionale di coorte (n. 592 donne arruolate in 21 centri prenatali pubblici di assistenza sanitaria primaria) in Spagna (Zapata-Calvente *et al.*, 2022). Alle donne sono stati somministrati due test di screening per la violenza, *Woman Abuse Screening Tool* (WAST-short) e *Abuse Assessment Screen* (AAS): il 19,4% delle donne ha riferito di aver subito violenza prima della gravidanza e il 9,5% durante la gravidanza. Utilizzando un *cut-off* di 2, WAST-short ha mostrato una sensibilità del 37% e una specificità del 96%; utilizzando un *cut-off* pari a 1, AAS ha ottenuto sensibilità molto bassa (12%) e specificità elevata (100%). WAST-Short (AUC 0,73; IC95% 0,63-0,81) è risultato più accurato rispetto a AAS (AUC 0,57; IC95% 0,47-0,66) nell'identificare la violenza durante la gravidanza e nel terzo trimestre. Nessuna differenza tra i due test è stata rilevata nell'identificazione della violenza prima della gravidanza e nel primo trimestre.

Due RCT hanno valutato interventi di visita domiciliare perinatale effettuati da non professionisti o para professionisti addestrati, fino a 3 anni dopo il parto (Bair-Merritt *et al.*, 2010; Sharps *et al.*, 2016).

Un RCT condotto alle Hawaii tra il 1994 e 1995 ha incluso donne ad alto rischio di maltrattamento (n. 643) ed ha comparato una visita domiciliare settimanale con le cure ordinarie (Bair-Merritt *et al.*, 2010). L'intervento era finalizzato a migliorare la genitorialità, la risoluzione dei conflitti e a offrire supporto emozionale. L'analisi dei dati longitudinali a tre anni ha mostrato una riduzione della vittimizzazione nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. La media annuale di episodi di violenza per individuo, calcolata nell'arco temporale triennale, è risultata pari a 7,50 nel gruppo di intervento e a 9,55 nel gruppo di controllo, una differenza statisticamente non significativa (rapporto di incidenza [IRR] 0,86; IC95% 0,73-1,01). A distanza di 6 anni dall'arruolamento (3 anni dopo la fine dell'intervento), nessuna differenza nei tassi di vittimizzazione è stata riportata (IRR 0,95; IC95% 0,77-1,17). Sono stati invece osservati tassi inferiori, in misura statisticamente significativa, di perpetrazione (IRR 0,83; IC95% 0,72-0,96).

Un RCT, condotto in USA su una popolazione urbana e rurale, ha incluso donne con basso reddito e ad alto rischio di maltrattamento (n. 239 donne che avevano subito violenza sessuale perinatale o nell'anno precedente la gravidanza) (Sharps *et al.*, 2016). Lo studio ha confrontato un programma (*Domestic Violence Enhanced Home Visitation Program*, DOVE) di visite domiciliari prenatali/postpartum da parte di un'infermiera sanitaria di comunità con l'assistenza abituale alle vittime di violenza domestica. Il gruppo intervento (n. 124) ha ricevuto una valutazione strutturata dell'abuso e dalle 4 alle 6 visite prenatali domiciliari con sessioni di *empowerment* e dalle 6 alle 12 visite nei 2 anni post partum. Nel gruppo di intervento è stata osservata una riduzione, statisticamente significativa, dei punteggi medi della *Revised conflict tactics scale* (CTS-2) che indaga i diversi domini della violenza (-40,82 *vs.* -35,87; differenza media nella variazione dei punteggi dal basale: -4,95; $p < 0,001$). La riduzione dei punteggi del CTS-2 sono stati registrati in un arco temporale complessivo di due anni.

Quattro RCT hanno valutato l'efficacia di interventi di consulenza in donne in gravidanza o giovani madri risultate positive allo screening della violenza (Tiwari *et al.*, 2005; Zlotnick *et al.*, 2011; El-Mohandes *et al.*, 2008; Flaathen *et al.*, 2022). Gli studi variavano per il numero di sessioni fornite (da 1 a 8), la modalità (faccia a faccia o video) e i professionisti che fornivano la consulenza.

Un RCT di qualità moderata (n. 110 donne esposte a violenza), condotto in Hong Kong, ha valutato l'efficacia di una seduta individuale (30 minuti) di *empowerment* condotta da un'ostetrica formata per potenziare l'indipendenza, fornire consigli sulla sicurezza e migliorare le capacità di *problem-solving* *vs.* l'assistenza standard fornita a donne abusate (Tiwari *et al.*, 2005). Dopo l'intervento, il gruppo sperimentale ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzionalità fisica e dei punteggi relativi alle limitazioni di ruolo, sia per problemi fisici che emotivi (differenza media [MD] 10 IC95% 2,5-18) valutati mediante la scala *Short Form-36 Health Survey* (SF-36). Le donne del gruppo sperimentale hanno inoltre riportato una riduzione statisticamente significativa degli abusi psicologici (ma non sessuali) (MD -1,1; IC95% -2,2 -0,04) e della violenza fisica lieve (ma non di quella grave che implicava l'abuso sessuale) (MD -1,0; IC95% -1,8 -0,17), valutati mediante CTS; in questo ultimo gruppo è stato riferito un aumento del dolore corporeo. A sei settimane post partum, un numero inferiore, in misura statisticamente significativa, di donne nel gruppo di intervento presentava depressione postnatale valutata tramite l'*Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS). Venticinque donne del gruppo di controllo hanno ottenuto punteggi EPDS ≥ 10 , rispetto a 9 donne del gruppo sperimentale (RR 0,36; 95%IC 0,15-0,88).

Un RCT di qualità moderata (n. 54 donne con basso reddito esposte recentemente a violenza domestica), condotto negli Stati Uniti, ha confrontato la fattibilità, l'accettabilità e l'efficacia di un intervento di 4 sessioni individuali di psicoterapia interpersonale (durata 60 minuti) durante la gravidanza e una sessione entro 2 settimane dal parto nel ridurre la depressione e il disturbo da stress post-traumatico (PTSD) (Zlotnick *et al.*, 2011). L'obiettivo dell'intervento era quello di potenziare il supporto sociale, migliorare le relazioni interpersonali e rafforzare le reti di supporto. Le sessioni includevano anche educazione sulla violenza e consigli per creare un piano di sicurezza. Le donne del gruppo di controllo ricevevano l'assistenza standard fornita alle donne in gravidanza, del materiale educativo e un elenco di risorse per la violenza domestica. Tutte le partecipanti sono state compensate con 15 dollari per il completamento dell'intervista di base, 20 dollari per la valutazione a 5-6 settimane dall'assunzione e 30 dollari per la valutazione a 4 settimane e a 3 mesi dal parto. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa

dell'insorgenza di un episodio depressivo maggiore, PTSD o violenza durante la gravidanza o fino a 3 mesi dopo il parto, ma la dimensione del campione era inadeguata. Al momento della prima valutazione dall'arruolamento è stata osservata una differenza, statisticamente significativa, tra il gruppo di intervento e il gruppo di controllo, con livelli inferiori di sintomi depressivi nel gruppo intervento ($p = 0,05$). Successivamente, non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i gruppi né a due settimane né a tre mesi post partum. L'analisi complessiva dell'efficacia dell'intervento nel corso dei diversi momenti di follow-up ha evidenziato un effetto moderato, statisticamente non significativo, sulla riduzione dei sintomi depressivi ($F(1,34) = 1,67$; $p = 0,20$; dimensione dell'effetto pari a $d = 0,35$). È stato osservato un effetto ampio, statisticamente significativo, sulla riduzione dei sintomi di PTSD dalla gravidanza fino a 3 mesi dopo il parto ($F(1, 42) = 5,67$, $p = 0,022$), dimensione dell'effetto a pari a $d = 0,69$).

Un RCT di qualità moderata ha arruolato donne afro-americane positive (n. 913) a uno di diversi fattori di rischio associati a esiti perinatali sfavorevoli (fumo di sigaretta, esposizione al fumo ambientale, depressione e violenza); tra queste, 306 sono risultate positive allo screening per la violenza (El-Mohandes *et al.*, 2008). L'intervento prevedeva sedute individuali di terapia cognitivo-comportamentale (CBT) in presenza (da 2 a 8, di circa 30 minuti), mirate a ridurre i rischi comportamentali ed enfatizzare i comportamenti di sicurezza e le informazioni sulle risorse della comunità. Il gruppo di controllo ha ricevuto assistenza standard. I risultati hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa degli episodi di violenza tra le donne esposte, da 36,8% a 9,9% nel post partum nel gruppo di intervento (ORa 0,48; IC95% 0,29-0,80) (El-Mohandes *et al.*, 2008); nessuna differenza è stata osservata sugli esiti neonatali parto pretermine e basso peso alla nascita (El-Mohandes *et al.*, 2011).

Un RCT di qualità moderata, condotto in Norvegia, ha valutato l'efficacia di un intervento video tramite *tablet* nel migliorare la qualità della vita, l'adozione di comportamenti di sicurezza e nel prevenire la violenza domestica in 317 donne in gravidanza esposte a violenza (Flaathen *et al.*, 2022). Le donne risultate positive allo screening per la violenza utilizzando *Abuse Assessment Screen* sono state successivamente assegnate in modo casuale (rapporto 1:1) a un gruppo di intervento o a un gruppo di controllo. Il video del gruppo di intervento forniva informazioni approfondite sulla violenza da partner e sui comportamenti di sicurezza, mentre quello del gruppo di controllo si concentrava sulla promozione di una gravidanza sana in generale. Le misure di esito primarie, valutate a tre mesi dal parto, includevano la qualità della vita (misurata tramite *World Health Organization Quality of Life-BREF*), la violenza (misurata tramite *Composite Abuse Scale*) e l'adozione di comportamenti di sicurezza (misurata con una checklist di 15 *item*). Non sono emerse differenze statisticamente significative nei punteggi in nessuno dei domini della qualità della vita, né sono state osservate differenze significative nell'adozione di comportamenti di sicurezza o nella frequenza e gravità degli episodi di violenza tra i due gruppi.

Una revisione sistematica di RCT (8 studi, n. 10.074 donne) ha rilevato, nello screening per violenza domestica *vs.* nessuno screening, un aumento dei casi di esposizione a violenza, in particolare in ambito prenatale (2 studi, n. 663; *odds ratio*, OR 4,53; IC95% 1,82-11,27), nei servizi di maternità (1 studio, n. 829; OR 2,36; IC95% 1,14-4,87) e nei pronto soccorso (tre studi, n. 2.608; OR 2,72; IC95% 1,03-7,19) (O'Doherty, *et al.* 2015). Non sono emerse differenze statisticamente significative in altri esiti, come il numero di invii ai servizi di supporto, la riduzione della violenza nel tempo o il miglioramento dello stato di salute. La qualità complessiva delle prove è risultata bassa o moderata, a causa di *bias*, eterogeneità e imprecisione. Non sono

stati segnalati effetti avversi dallo screening. Lo screening estende l'identificazione, ma le prove non sono state ritenute sufficienti per raccomandarne l'implementazione sistematica nei contesti sanitari.

(b) Studi selezionati per l'aggiornamento della LG Gravidanza fisiologica

In una *survey* condotta in Svezia (n. 3.399 donne in gravidanza che hanno completato il questionario *Abuse Assessment Screen*, AAS) il 6,2% (n. 202) ha segnalato l'esposizione alla violenza nell'anno antecedente alla gravidanza; in particolare il 4,1% (n. 138) violenza psicologica, il 3,2% (n. 106) violenza fisica e l'1% (n. 33) violenza sessuale (Eikemo *et al.*, 2024). L'esposizione a violenza nel corso della gravidanza è stata segnalata dal 2,1% delle donne (n. 72): l'1,8% (n. 61) ha riportato violenza psicologica, lo 0,6% (n. 20) violenza fisica e lo 0,1% (n. 5) violenza sessuale. In base allo status occupazionale, è stato riscontrato un rischio di esposizione a violenza superiore, in misura statisticamente significativa, per le donne disoccupate, sia prima che durante la gravidanza, rispetto alle donne esposte a violenza solo prima e solo durante la gravidanza (OR 3,02; IC95% 1,51-6,05). Un rischio maggiore di sintomi depressivi (punteggio EPDS ≥ 13) è stato osservato nelle donne esposte a violenza sia prima che durante la gravidanza rispetto alle donne esposte solo prima della gravidanza (OR 3,05; IC95% 1,56-5,96). Per quanto riguarda la situazione abitativa, nelle donne che vivono da sole o con altri adulti e in quelle che vivono con partner e figli è stato osservato un rischio maggiore di essere esposte alla violenza sia prima che durante la gravidanza o solo durante la gravidanza rispetto alle donne esposte a violenza solo prima della gravidanza. Convivere con il partner e i figli rispetto a convivere con il partner e aspettare il primo figlio è risultato associato, rispettivamente, a OR 2,71 (IC95 % 1,32-5,57) per le donne esposte a violenza prima e durante la gravidanza e OR 4,89 (IC95% 1,53-15,6) per le donne esposte a violenza solo durante la gravidanza. Le donne di età tra i 25 e i 29 anni (rispetto alla categoria di età 30-34 anni) avevano un rischio minore di esposizione a violenza prima e durante la gravidanza rispetto alle donne esposte a violenza prima della gravidanza (OR 0,42; IC95% 0,19-0,90). Domande relative all'esposizione alla violenza sono state poste in ambito sanitario solo al 55% delle donne non esposte e al 64% delle donne esposte a violenza (Eikemo *et al.*, 2024).

Uno studio osservazionale longitudinale condotto su 4900 bambini nati tra il 1998 e il 2000 in 20 grandi città americane con elevata eterogeneità etnica e alta prevalenza di disagio socio-economico ha mostrato un'associazione diretta tra violenza, depressione post partum e compromissione dell'attaccamento madre-bambino (Zhang *et al.*, 2025). Sono state riportate associazioni statisticamente significative tra depressione post partum ed esposizione prenatale ($r = 0,093$; $p < 0,01$) e postnatale ($r = 0,206$; $p < 0,01$) alla violenza. La compromissione dell'attaccamento madre-bambino è associata in misura statisticamente significativa alla violenza prenatale ($r = -0,049$; $p < 0,05$), postnatale ($r = -0,064$; $p < 0,01$) e alla depressione post partum ($r = -0,072$; $p < 0,01$).

Un *cross-sectional study*, condotto nell'ambito del progetto europeo *Stop Intimate Partner Violence in Pregnancy* (STOP), è stato condotto in Spagna e Danimarca (Fernández-López *et al.*, 2025). Alle donne in gravidanza è stato somministrato il *WAST-Short*, un questionario che ha indagato la tensione e i conflitti con il partner attraverso due domande: "In generale, come descriverebbe la sua relazione?" e "Lei e il suo partner risolvete/discutete con...?". Le risposte prevedevano un punteggio da 0 (nessuna tensione o nessuna difficoltà) a 2 (molte tensioni o grandi difficoltà), consentendo di indagare l'esposizione alla violenza domestica fino ai 12 mesi precedenti.

Nella popolazione danese, le donne a maggior rischio di violenza sono risultate: di età compresa tra i 40 e i 50 anni (ORa 1,9; IC95% 1,2-2,9); non sposate, conviventi (ORa 1,4; IC95% 1,2-1,7) o non conviventi con il partner (ORa 3,5; IC95% 2,5-5,1); senza occupazione lavorativa (ORa 1,3; IC95% 1,0-1,6) e straniere (ORa 1,6; IC95% 1,3-2,0). La mancanza di supporto sociale è emersa come il fattore di rischio più forte, mentre un livello di istruzione più elevato è risultato protettivo contro la violenza.

Nella popolazione spagnola, i fattori di rischio significativi per la violenza includevano: l'essere non sposati, indipendentemente dalla convivenza attuale (ORa 1,6; IC95% 1,2-2,2) o meno (ORa 3,6; IC95% 1,9-6,9); non avere un partner al momento della compilazione del questionario (ma averne avuto uno negli ultimi 12 mesi) (ORa 2,9; IC95% 1,4-5,9) e aver avuto figli prima della gravidanza in corso (ORa 1,8; IC95% 1,3-2,4). La mancanza di supporto sociale è emersa come la variabile maggiormente associata alla violenza durante la gravidanza (ORa 6,2; IC95% 2,8-13,8) (Fernández-López *et al.*, 2025).

Un RCT ha incluso 416 donne provenienti da aree urbane, suburbane e rurali della costa est degli USA (Sharps *et al.*, 2024). È stata confrontata l'efficacia dello screening cartaceo *vs.* lo screening digitale utilizzando il questionario AAS. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella rilevazione della violenza tra i differenti metodi di screening. I tassi di prevalenza della violenza domestica nell'anno precedente e/o durante la gravidanza sono stati del 21,8% utilizzando lo screening cartaceo e del 24,5% mediante l'utilizzo di tablet ($p = 0,507$). Sono state riscontrate differenze statisticamente significative nella prevalenza della violenza tra i tre gruppi razziali/etnici (caucasici: 36,9%; afroamericani: 26,7%; ispanici: 10,6%; $p < 0,001$) e tra le tre aree geografiche (suburbana: 32,3%; rurale: 27,6%; urbana: 16,0%; $p < 0,001$) (Sharps *et al.*, 2024).

Bibliografia

- AHRQ. (Agency for Healthcare Research and Quality). Screening for intimate partner violence and caregiver abuse of older and vulnerable adults: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Draft. AHRQ Publication No. 24-05315-EF-1. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2024.
- Bair-Merritt MH, Jennings JM, Chen R, *et al.* Reducing maternal intimate partner violence after the birth of a child: a randomized controlled trial of the Hawaii Healthy Start home visitation program. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010 Jan;164(1):16-23. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.237.
- Eikemo R, Elvin-Nowak Y, Åhlund S, *et al.* I had to tell to survive"- a cross-sectional study on exposure to intimate partner violence in pregnant women and the importance of screening. *Sex Reprod Healthc.* 2024 Dec;42:101045. doi: 10.1016/j.srhc.2024.101045.
- El-Mohandes AA, Kiely M, Joseph JG, *et al.* An intervention to improve postpartum outcomes in AfricanAmerican mothers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008 Sep;112(3):611-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181834b10.
- El-Mohandes AA, Kiely M, Gantz MG, El-Khorazaty MN. Very preterm birth is reduced in women receiving an integrated behavioral intervention: a randomized controlled trial. *Matern Child Health J.* 2011 Jan;15(1):19-28. doi: 10.1007/s10995-009-0557-z.
- Fernández-López R, Andreasen K, Ankerstjerne L, *et al.* Prevalence and associated factors of intimate partner violence against pregnant women who attend antenatal care in Denmark and Spain: A digital screening approach. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2025 Jan;104(1):139-150. doi: 10.1111/aogs.15000.

- Flaathen EME, Henriksen L, Småstuen MC, *et al.* Safe pregnancy intervention for intimate partner violence: a randomised controlled trial in Norway among culturally diverse pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Feb 21;22(1):144. doi: 10.1186/s12884-022-04400-z.
- Klevens J, Kee R, Trick W, *et al.* Effect of screening for partner violence on women's quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Aug 15;308(7):681-9. doi: 10.1001/jama.2012.6434
- Koziol-McLain J, Garrett N, Fanslow J, *et al.* A randomized controlled trial of a brief emergency department intimate partner violence screening intervention. *Ann Emerg Med*. 2010 Oct;56(4):413-23 e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2010.05.001.
- MacMillan HL, Wathen CN, Jamieson E, *et al.* Screening for intimate partner violence in health care settings: a randomized trial. *JAMA*. 2009 Aug 5;302(5):493-501. doi: 10.1001/jama.2009.1089..
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- O'Doherty L, Hegarty K, Ramsay J, Davidson LL, Feder G, Taft A. Screening women for intimate partner violence in healthcare settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 22;2015(7):CD007007. doi: 10.1002/14651858.CD007007.pub3.
- Sharps PW, Bullock LF, Campbell JC, *et al.* Domestic Violence Enhanced perinatal home visits: the DOVE randomized clinical trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Nov;25(11):1129-38. doi: 10.1089/jwh.2015.5547.
- Sharps P, Bullock L, Perrin N, Campbell J, Hill K, Kanu I, Norling M, Russell NG. Comparison of different methods of screening to identify intimate partner violence: A randomized controlled trial. *Public Health Nurs*. 2024 Mar-Apr;41(2):328-337. doi: 10.1111/phn.13279.
- Tiwari A, Leung WC, Leung TW, *et al.* A randomised controlled trial of empowerment training for Chinese abused pregnant women in Hong Kong. *Bjog*. 2005 Sep;112(9):1249-56. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00709.x.
- Zapata-Calvente AL, Megías JL, Velasco C, *et al.* Screening for intimate partner violence during pregnancy: a test accuracy study. *Eur J Public Health*. 2022 Jun 1;32(3):429-35. doi: 10.1093/eurpub/ckac009.
- Zhang Y, Shen F. Longitudinal Exploration of Prenatal and Postnatal Intimate Partner Violence, Postpartum Depression, and Child-Mother Attachment: A Mediation Model. *Violence Against Women*. 2025;31(9):2146-2167.
- Zlotnick C, Capezza NM, Parker D. An interpersonally based intervention for low-income pregnant women with intimate partner violence: a pilot study. *Arch Womens Ment Health*. 2011 Feb;14(1):55-65. doi: 10.1007/s00737-010-0195-x.

Fattori sociali complessi

Quesito

La valutazione dei fattori sociali complessi deve essere offerta a tutte le donne in gravidanza?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; NICE, 2010
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	0
Tipologia studi inclusi	-

Descrizione narrativa delle prove

Strumenti di screening

Il processo di screening e selezione della letteratura non ha portato all'inclusione di alcuno studio. Nel corso della selezione sono stati identificati 13 studi su donne con background migratorio e madri adolescenti, valutati come conoscenze rilevanti nella valutazione dei fattori sociali complessi, con particolare attenzione a interventi, barriere e facilitatori.

Uno studio trasversale (n. 735 donne che hanno ricevuto assistenza durante la gravidanza in 10 ospedali australiani) ha valutato l'efficacia di un questionario (*Brief Risk Factor*, BRF) nell'identificare le donne con rischio psicosociale in gravidanza (Price *et al.*, 2019). Il questionario indaga 10 fattori di rischio in gravidanza (fumo; età materna <23 anni; nessun supporto emotivo, finanziario, pratico; condizioni di salute non ottimali; stato ansioso; anni di studio <12 – corrispondente al diploma di scuola media superiore; non disporre di un reddito familiare; malattia cronica; assenza di un altro adulto in casa; non aver mai lavorato) e viene compilato direttamente dalla donna. Il questionario, valutato in precedenza in uno studio pilota (n. 186 donne), era risultato accettabile da parte delle donne e facilmente somministrabile nelle sale d'attesa degli ospedali (Price *et al.*, 2017). I risultati ottenuti con questo strumento sono stati confrontati con quelli ottenuti attraverso una intervista approfondita a domicilio di circa 90 minuti con domande su salute mentale, benessere psicologico, uso di sostanze e caratteristiche abitative. Le donne che hanno riportato fattori di rischio nel questionario BRF hanno anche riportato un rischio maggiore per alcune misure dell'intervista (rispetto alle donne senza fattori di rischio nel questionario BRF). Ad esempio, le donne con malattia cronica (rilevato con BRF), nell'intervista hanno riportato punteggi più elevati di ansia (valutata con la *Depression Anxiety Stress Scale*) (media 4,3% vs. 3,3%), ridotto stato di benessere personale (media 55,4% vs. 59,8%), più frequenti problemi di dipendenza (18,7% vs. 14,5%), uso recente di droghe (19,4% vs. 6,0%), violenza domestica (15,8% vs. 10,8%), sensazione di minaccia (20,5% vs. 15,7%) e problemi abitativi (22,1% vs. 15,9%). Il 37,7%, il 30,8%, il 15,1% e il 16,5% delle donne ha riportato rispettivamente 2, 3, 4 e ≥5 fattori di rischio nel BRF. All'aumentare del numero di fattori di rischio nel BRF si è osservato una corrispondenza con l'aumento dei fattori di rischio rilevati con l'intervista (*p* dell'andamento: <0,001-0,10). Ad esempio, tra le donne che riportavano due fattori di rischio nel BRF, nell'intervista l'8,4% ha dichiarato di aver avuto problemi con la droga,

il 4,0% di aver subito violenza domestica nell'ultimo anno e il 9,9% problemi abitativi, a fronte del 30,8%, 31,4% e 25,6%, rispettivamente, per le donne con ≥ 5 fattori di rischio. Un limite dello studio è rappresentato dalla mancata analisi delle interviste delle donne con < 2 fattori di rischio, che impedisce di valutare se anche tra queste donne si osservi una tendenza all'aumento del rischio.

Uno studio trasversale condotto negli Stati Uniti ha valutato l'efficacia di uno strumento di screening digitale breve nell'identificare i bisogni sociali in gravidanza (Peahl *et al.*, 2023). Lo strumento è composto da tre domande ed è stato adattato da uno più ampio di 21 domande (*Protocol for Responding to and Assessing Patients' Assets, Risks, and Experiences*, PRAPARE), considerato come test di riferimento. Le tre domande sono: "Nell'ultimo anno, tu o un membro della tua famiglia con cui vivi avete avuto difficoltà a ottenere uno dei seguenti elementi quando ne avevate realmente bisogno?" (opzioni di risposta: cibo, utenze domestiche, medicinali o assistenza sanitaria, telefono/internet, prodotti essenziali per neonati e famiglia, lavoro/occupazione, assistenza per bambini, anziani o membri della famiglia con disabilità); "Ti senti sola o isolata?" (opzioni di risposta: sì, no, preferisco non rispondere); "Ti senti al sicuro da un punto di vista fisico ed emotivo?" (opzioni di risposta: sì, no, preferisco non rispondere). Lo strumento breve ha mostrato sensibilità e specificità differenti nella rilevazione dei bisogni materiali (84,2% e 75,4%), del supporto necessario (63,4% e 67,5%) e di qualsiasi bisogno (79,3% e 71,4%). L'accettabilità del test è risultata elevata.

Donne con background migratorio

In una revisione sistematica (Stevenson *et al.*, 2024) di studi osservazionali, quasi-sperimentali e sperimentali è stata valutata l'efficacia di interventi clinici e non clinici e di politiche di sanità pubblica nel migliorare l'assistenza perinatale in donne immigrate in Paesi a sviluppo avanzato. Sono stati inclusi 29 studi (n. 16.763.837 donne), il 66% dei quali (n. 19 studi) pubblicati tra il 2015 e il 2023 e condotti negli Stati Uniti, Australia, Canada, Regno Unito, Danimarca, Giappone e Corea del Sud. La qualità degli studi è risultata bassa per 17 di questi, moderata per 9 e alta per 3. Sono stati individuati 16 tipi di interventi, suddivisi in interventi focalizzati sull'assistenza perinatale in ospedale o a livello territoriale e interventi di sanità pubblica, ovvero politiche volte al miglioramento di determinanti di salute. Gli esiti valutati includevano parto pretermine, peso alla nascita, aderenza alle visite prenatali e postnatali. L'efficacia maggiore nel migliorare gli esiti in studio è stata ottenuta da due interventi di assistenza perinatale (presenza di équipe multidisciplinari e di mediatore linguistico-culturale) e tre di sanità pubblica (politiche di *welfare*, assistenza sanitaria gratuita, distribuzione di materiale informativo e incontri formativi con le donne); nella maggior parte degli studi (n. 22) venivano erogati più interventi contemporaneamente. Tutti gli studi che hanno previsto la presenza di équipe multidisciplinari hanno migliorato (rispetto alle cure abituali) uno o più degli esiti considerati del 73,5-100% ($p < 0,001$); il 90,9% degli studi che hanno previsto la presenza del mediatore linguistico-culturale ha migliorato uno o più esiti del 58,7-100,0% ($p = 0,012$). Tutti gli studi che hanno previsto politiche di *welfare* hanno migliorato uno o più esiti del 73,5%-100% ($p < 0,001$); l'83,3% degli studi che ha valutato l'accesso all'assistenza sanitaria gratuita ha migliorato uno o più esiti del 51,6-97,9% ($p = 0,039$); tutti gli studi che hanno previsto interventi di educazione materna e *welfare* hanno migliorato uno o più esiti del 71,5-100,0% ($p = 0,012$).

In una revisione (Mandroiu *et al.*, 2024) di studi quantitativi, qualitativi, misti e revisioni della letteratura sono state valutate le barriere e l'utilizzo di servizi per la salute sessuale e riproduttiva

da parte di donne immigrate irregolari in Paesi europei. Sono stati inclusi 37 studi (n. 15 qualitativi; n. 17 quantitativi; n. 2 misti; n. 3 revisioni della letteratura) pubblicati tra il 2017 e il 2024. La maggior parte degli studi inclusi è risultata di qualità elevata, sette erano di qualità discreta e nessuno studio di qualità bassa. I risultati sono stati riportati considerando disponibilità, accessibilità, accettabilità e appropriatezza dei servizi sanitari. Gli studi inclusi hanno rivelato numerose barriere all'accesso, tra cui la mancanza di conoscenza dei servizi sanitari nazionali, gli ostacoli burocratici e i problemi di accessibilità economica. Anche quando le cure erano disponibili, lo stigma, la paura dell'espulsione dal Paese ospitante, la precarietà socio-economica ne hanno ulteriormente ostacolato l'utilizzo. Queste barriere hanno contribuito a peggiorare gli esiti in termini di salute riproduttiva.

Una *scoping review* (Markey *et al.*, 2024) di studi quantitativi, qualitativi e letteratura grigia (*policy papers*, editoriali, capitoli di libri) ha cercato di identificare i fattori che favoriscono e ostacolano l'accesso all'assistenza sanitaria in donne con disturbi mentali perinatali rifugiate e richiedenti asilo in Paesi europei. Sono stati inclusi 18 studi (n. 4 quantitativi; n. 10 qualitativi; n. 4 di letteratura grigia) pubblicati tra il 2012 e il 2023 e condotti in Germania, Danimarca, Norvegia, Grecia, Svezia, Svizzera e Regno Unito. Gli autori non forniscono informazioni sulla qualità degli studi inclusi. I risultati sono stati analizzati secondo il *candidacy framework*, appositamente adattato allo studio. Il *framework* è composto da sette dimensioni: *identification of candidacy* (il processo attraverso il quale le donne rifugiate o richiedenti asilo si identificano come candidate idonee per l'assistenza sanitaria mentale perinatale e i professionisti sanitari identificano queste donne candidate idonee); *navigating services* (conoscenza da parte delle donne dei servizi per l'assistenza sanitaria mentale perinatale, di come contattarli e accedervi); *permeability of services* (la facilità con cui le donne possono utilizzare i servizi per l'assistenza sanitaria mentale perinatale); *appearing at services and asserting candidacy* (le azioni che le donne devono compiere per affermare la propria identificazione come candidate idonee per l'assistenza sanitaria mentale perinatale, esponendo i propri problemi e la necessità di assistenza); *adjudication by professionals* (il giudizio dei professionisti sanitari che facilita o inibisce il proseguimento del processo di identificazione da parte delle donne, influenzando il successivo accesso alle cure), *offers of/ resistance to services* (l'offerta di assistenza sanitaria da parte dei professionisti sanitari e la successiva accettazione o rifiuto da parte delle donne); *operating conditions and local production of candidacy* (barriere sociali e di sistema che influenzano la disponibilità e l'erogazione dell'assistenza). I risultati indicano che, sebbene i fattori abilitanti e le barriere siano evidenti in tutte e sette le dimensioni, le barriere vengono segnalate con maggior frequenza. È stata inoltre riscontrata una notevole mancanza di fattori abilitanti a livello di sistema. Le barriere linguistiche non affrontate e la mancanza di attenzione alla diversa percezione culturale e personale dei disturbi mentali perinatali (micro-livello) sono state le principali barriere a livello individuale (micro-livello) nelle dimensioni *identification of candidacy*, *navigating services* e *appearing at services and asserting candidacy*. La mancanza di un allineamento culturalmente appropriato dei servizi sanitari (meso-livello) è stata la principale barriera organizzativa identificata. I contesti strutturali e di politiche socio-sanitarie più ampi (macro-livello), come la mancanza di risorse per tempi di visite più appropriati, l'impostazione "occidentale" di diagnosi e cura e la mancanza di servizi che rispondano adeguatamente alle esigenze delle donne rifugiate e richiedenti asilo, hanno influenzato negativamente l'operatività dell'assistenza mentale perinatale e limitato la dimensione *identification of candidacy*.

Una meta-sintesi (Granero-Molina *et al.*, 2023) ha incluso 9 studi qualitativi (n. 179 donne) volti a indagare le esperienze di donne migranti sull'assistenza sanitaria relativa alla sfera della salute sessuale e riproduttiva. Sono stati identificati quattro temi: 1. la necessità di migliorare l'assistenza

sessuale e riproduttiva, anche in contesti di emergenza come quelli relativi a donne vittime di tratta e sfruttamento sessuale; 2. l'esperienza clinica dichiarata non soddisfacente dalle donne migranti (caratterizzata da assenza/carenza di interpreti e professionisti sanitari con competenze culturali carenti); 3. le gravidanze forzate e quelle gravemente influenzate dalla condizione di irregolarità (accesso alle cure in gravidanza posticipato, ridotto numero di controlli), con gravi esiti sulla salute perinatale (sanguinamenti durante la gravidanza, distress fetale, parto pretermine e complicanze durante il parto); 4. le difficoltà nell'accesso alle informazioni e ai servizi sanitari, a causa dello stato di irregolarità e di influenze culturali.

Una revisione sistematica (Sharma *et al.*, 2023) ha incluso 30 studi qualitativi e misti che descrivono l'esperienza di donne appartenenti a minoranze etniche nell'accesso alle cure prenatali in Paesi europei. Gli studi sono stati pubblicati tra il 2010 e il 2021 e condotti in Svezia, Finlandia, Danimarca, Norvegia, Germania, Belgio, Olanda, Portogallo, Spagna, Regno Unito e Svizzera. La qualità delle prove è descritta nel dettaglio dagli autori utilizzando checklist *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP). I temi emersi dagli studi inclusi sono stati due e hanno riguardato l'erogazione di cure prenatali e l'aderenza delle donne alle cure prenatali. Nel primo tema sono stati inclusi aspetti quali: la limitata promozione delle cure prenatali nei luoghi pubblici; la difficoltà nella gestione delle visite, ritenute spesso poco flessibili; i costi elevati, soprattutto nei Paesi in cui, per alcuni migranti, sono previste limitazioni per l'offerta gratuita dell'assistenza perinatale; frequenti atteggiamenti stigmatizzanti e discriminatori; ove disponibile, l'utilità di servizi appositi per donne migranti e l'importanza della continuità assistenziale. Nel secondo tema sono stati inclusi aspetti quali: posticipazione del primo controllo in gravidanza, spesso dovuto ad aspetti culturali o alla convinzione che l'assistenza prenatale non fosse utile; difficoltà di accedere e orientarsi all'interno dei servizi sanitari, il cui sistema burocratizzato ha rappresentato spesso una barriera e timore di perdere il lavoro per riuscire a rispettare gli appuntamenti prenatali; l'aiuto ricevuto da parte di familiari, amici e organizzazioni non governative nell'accesso alle cure prenatali; barriere linguistiche (emerse in circa la metà degli studi); la precarietà dello status di immigrata e il timore di essere espulse.

In una revisione integrativa (Salahshurian *et al.*, 2023) sono stati inclusi 24 studi quantitativi (n. 7) e qualitativi (n. 17) condotti negli Stati Uniti che hanno analizzato l'interazione tra professionisti coinvolti nell'assistenza perinatale e donne afroamericane. Otto studi sono stati pubblicati tra il 2010 e il 2017 e 16 tra il 2017 e il 2022. La qualità degli studi, valutata utilizzando la checklist *Joanna Briggs Institute*, varia tra il 60% e il 100%. Negli studi quantitativi il campione variava da 59 a 544.930 donne, in quelli qualitativi da 7 a 253 donne. Nonostante la notevole eterogeneità degli studi, gli autori hanno individuato quattro temi comuni: 1. la qualità delle cure, che per le donne afroamericane è stata influenzata da atteggiamenti razzisti e dalle disuguaglianze sociali, con esperienze di trattamento diseguale e mancanza di sensibilità da parte dei professionisti; 2. la comunicazione, che è stata percepita dalle donne afroamericane come lacunosa, priva di ascolto attivo e con pregiudizi razziali, con esperienze contrastanti per quel che riguarda il coinvolgimento nelle decisioni relative alla salute; le dinamiche di potere che hanno portato a una condivisione limitata e selettiva delle informazioni e a pressioni per sottoporsi a interventi nei confronti delle donne africane rispetto alle donne bianche e con livello di istruzione maggiore; 3. la mancanza di continuità nelle cure e le differenze culturali che hanno ostacolato la creazione di una relazione di fiducia tra le donne e i professionisti sanitari, portando a un'assistenza non basata sulla persona e a scarsa qualità delle cure, con alcune donne sceglievano intenzionalmente professionisti afroamericani per ricevere assistenza più aderente ai propri bisogni.

Una revisione sistematica di studi qualitativi (Kasper *et al.*, 2022) ha raccolto le prove relative all'interazione tra donne rifugiate e migranti in Paesi a sviluppo avanzato e professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza perinatale. Sono stati inclusi 16 studi pubblicati tra il 2008 e il 2018 e condotti in Svezia, Svizzera, Regno Unito, Canada e Australia. Una valutazione sulla qualità delle prove non è disponibile. Sono stati individuati i seguenti temi, relativi a fattori favorevoli e barriere all'assistenza: il sistema sanitario del Paese ospitante, la comunicazione tra il professionista sanitario e la donna, le azioni/pratiche attivate dai professionisti sanitari, la relazione tra il professionista e la donna, l'assistenza sanitaria materna sensibile alle differenze culturali. Il sistema sanitario del Paese ospitante è risultato spesso sconosciuto e poco familiare alle donne immigrate, aspetto che ha influenzato molto l'utilizzo dei servizi sanitari; i professionisti rilevano un uso non corretto dei servizi, con un accesso ritardato alle cure prenatali e la tardiva o mancata partecipazione alle visite; i suggerimenti dei professionisti per contrastare questi problemi includono informare le donne sul sistema sanitario e sui loro diritti, ad esempio tramite dei corsi. La comunicazione tra donna e professionista è una barriera descritta in quasi tutti gli studi inclusi. Per quanto riguarda le azioni messe in pratica, nel complesso, i professionisti affermano di adattare le cure fornite alle condizioni individuali delle donne e di attenersi alle linee guida stabilite; inoltre, affermano di chiedere proattivamente alle donne i loro bisogni e desideri, senza aspettarsi che le donne li esprimano autonomamente. La relazione tra donna e professionista è risultata essere un aspetto delicato, per cui è richiesto al professionista un grande investimento di tempo; pochi studi hanno rilevato l'influenza che hanno avuto sulla relazione i membri della famiglia delle donne. Per quanto riguarda l'assistenza sensibile alle differenze culturali, mentre alcuni studi raccomandano l'adozione di soluzioni culturali per ogni situazione, altri enfatizzano l'individualità di ogni donna e molti professionisti preferiscono adottare un approccio di cura basato sulla persona e sulla continuità dell'assistenza, aspetti necessari per costruire una relazione di fiducia.

Una revisione narrativa (De Freitas *et al.*, 2020) ha incluso 22 tra studi quantitativi e qualitativi che hanno analizzato il coinvolgimento di donne migranti e appartenenti a minoranze etniche nei processi di cura perinatale, basato su quattro dimensioni chiave: informazioni, comunicazione, espressione delle preferenze e presa di decisioni. Gli studi sono stati pubblicati tra il 2001 e il 2018 e condotti in Svezia, Francia, Olanda, Portogallo, Regno Unito, Canada, Stati Uniti e Australia. Rispetto alle donne autoctone, le migranti mostravano minore probabilità di: 1. avere accesso a informazioni adeguate a causa del tempo limitato impiegato dai professionisti sanitari, della conoscenza carente e della mancata comprensione dei bisogni e delle preferenze delle donne; 2. ricevere una comunicazione efficace con i professionisti, a causa di barriere linguistiche e servizi di interpretariato inadeguati; 3. esprimere preferenze e osservare che venissero prese in considerazione; 4. essere coinvolte nelle decisioni relative alle cure ricevute, a causa delle difficoltà nel comprendere le informazioni, delle credenze socio-culturali e degli atteggiamenti ostacolanti da parte dei professionisti.

Adolescenti

Una sintesi di studi qualitativi (Hargreaves *et al.*, 2025) ha identificato 14 articoli che studiavano l'accesso e la fruizione dell'assistenza prenatale da parte di giovani madri, di età compresa tra i 15 e i 24 anni, che vivono in aree regionali, rurali e remote in Paesi a sviluppo avanzato. Gli studi sono stati pubblicati tra il 1998 e il 2022 e condotti in Australia, Stati Uniti, Regno Unito e Canada. Tra gli aspetti più ricorrenti, la relazione tra la donna e un'ostetrica di fiducia è emerso come un fattore fondamentale: costruire un rapporto di fiducia con i professionisti, investendo

tempo nel conoscersi e nel comprendere le necessità delle donne ha permesso alle giovani madri di sentirsi a proprio agio e di utilizzare con successo i servizi di assistenza; ricevere un'assistenza personalizzata ha permesso alle donne di accedere a informazioni sulla gravidanza e sul parto, di avviare e mantenere l'allattamento materno, cercare assistenza per la cura del bambino, attuando scelte consapevoli. La costruzione della relazione è stata facilitata da interazioni positive: i professionisti che ascoltavano le donne e dimostravano atteggiamenti non giudicanti, attraverso una comunicazione sensibile, hanno aiutato le giovani madri a sentirsi al sicuro. Al contrario, atteggiamenti negativi e basati su stereotipi verso le giovani madri hanno compromesso la fiducia nei professionisti sanitari; sentirsi giudicate a causa dell'età e non comprese ha inoltre ritardato l'accesso alle cure prenatali, aumentando il senso di isolamento, confusione e paura. L'accesso e l'utilizzo dei servizi di assistenza perinatale da parte di giovani madri è stato influenzato da complessi fattori sociali, personali e organizzativi. Le barriere organizzative includevano la chiusura dei servizi in aree rurali, costringendo le donne a percorrere lunghe distanze per accedere alle cure. La difficoltà di trasporto e le limitazioni finanziarie sono emerse come barriere rilevanti, costringendo molte madri a fare affidamento sui trasporti pubblici o sul supporto di amici e familiari. Il supporto sociale, incluso quello delle famiglie, ha avuto un impatto positivo sulle esperienze delle giovani madri, aumentando la loro resilienza e fiducia.

Una revisione narrativa (Kneller *et al.*, 2023) ha incluso 11 studi (di tipo qualitativo, quantitativo e misto e letteratura grigia) condotti in Australia e Stati Uniti per studiare l'assistenza perinatale in aree rurali. Le barriere all'accesso alle cure, l'erogazione di assistenza attraverso unità mobili (ad es. camper) e la telemedicina risultano tra gli aspetti principali emersi negli studi inclusi. Le barriere sono rappresentate dalla posizione geografica svantaggiata e dalla scarsità di trasporto pubblico, a cui si associa il rischio di non accedere a cure perinatali precoci, adeguate e continue. Le "cliniche mobili" hanno dimostrato di favorire un accesso alle cure precoce e continuativo: uno studio retrospettivo ha riportato che le donne residenti in aree rurali che hanno utilizzato queste cliniche hanno ricevuto cure prenatali tre settimane prima rispetto a quelle che si recavano nei servizi territoriali; il 79,6% delle donne che fatto ricorso alle unità mobili ha ricevuto cure entro il primo trimestre di gravidanza (*vs.* 59,8%). L'uso della telemedicina è stato segnalato come un miglioramento nell'accesso alle cure e nella partecipazione agli appuntamenti, rappresentando un'alternativa valida e a basso costo per le donne isolate.

Uno studio prospettico condotto negli Stati Uniti (n. 296 adolescenti di 14-21 anni nel secondo o terzo trimestre di gravidanza) (Whittaker *et al.*, 2023) ha misurato la predittività di etnia, status di immigrata e funzionamento familiare nell'utilizzo dei servizi sanitari e nello sviluppo di sintomi depressivi e quale fosse il contributo del funzionamento familiare a questi esiti. Dall'analisi multivariata il miglior funzionamento familiare è risultato associato in modo statisticamente significativo a una riduzione dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria mentale (OR 0,971; IC95% 0,94-0,99; $p=0,041$) e dello sviluppo di sintomi depressivi (OR 0,96; IC95% 0,94-0,99; $p=0,003$). Inoltre, è stata riscontrata un'interazione statisticamente significativa tra lo status di immigrata e il funzionamento familiare nell'utilizzo dell'assistenza sanitaria e nello sviluppare sintomi depressivi: al migliorare del funzionamento familiare le immigrate risultano meno propense a utilizzare i servizi sanitari ($p=0,020$) e si riduce la presenza di sintomi depressivi ($p=0,043$).

Bibliografia

- De Freitas C, Massag J, Amorim M, Fraga S. Involvement in maternal care by migrants and ethnic minorities: a narrative review. *Public Health Rev.* 2020;41:5. Published 2020 Apr 7. doi:10.1186/s40985-020-00121-w.
- Granero-Molina J, Gómez-Vinuesa AS, Granero-Heredia G, *et al.* Sexual and Reproductive Health Care for Irregular Migrant Women: A Meta-Synthesis of Qualitative Data. *Healthcare (Basel).* 2023;11(11):1659. doi:10.3390/healthcare11111659.
- Hargreaves S, Ayton J, Young S, Hansen E. Young mothers' experiences of maternity care: A synthesis of qualitative research. *Midwifery.* 2025;143:104305. doi:10.1016/j.midw.2025.104305.
- Kasper A, Mohwinkel LM, Nowak AC, Kolip P. Maternal health care for refugee women - A qualitative review. *Midwifery.* 2022;104:103157. doi:10.1016/j.midw.2021.103157.
- Kneller M, Pituskin E, Tegg NL, Norris CM. Rural Prenatal Care by Nurse Practitioners: A Narrative Review. *Womens Health Rep (New Rochelle).* 2023;4(1):262-270. Published 2023 May 29. doi:10.1089/whr.2023.0011.
- Mandrou A, Alsubahi N, Groot W, Pavlova M. Sexual and Reproductive Health Rights and Service Use among Undocumented Migrants in the EU: A Systematic Literature Review. *Healthcare (Basel).* 2024;12(17):1771. Published 2024 Sep 4. doi:10.3390/healthcare12171771.
- Markey K, Moloney M, O'Donnell CA, *et al.* Enablers of and Barriers to Perinatal Mental Healthcare Access and Healthcare Provision for Refugee and Asylum-Seeking Women in the WHO European Region: A Scoping Review. *Healthcare (Basel).* 2024;12(17):1742. doi:10.3390/healthcare12171742.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Peahl AF, Rubin-Miller L, Paterson V, *et al.* Understanding social needs in pregnancy: Prospective validation of a digital short-form screening tool and patient survey. *AJOG Glob Rep.* 2023;3(1):100158. doi:10.1016/j.xagr.2022.100158.
- Price AM, Bryson HE, Mensah F, Kemp L, Bishop L, Goldfeld S. The feasibility and acceptability of a population-level antenatal risk factor survey: Cross-sectional pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2017;53(6):572-577. doi:10.1111/jpc.13510.
- Price A, Bryson H, Mensah F, *et al.* A brief survey to identify pregnant women experiencing increased psychosocial and socioeconomic risk. *Women Birth.* 2019;32(3):e351-e358. doi:10.1016/j.wombi.2018.08.162.
- Sharma E, Tseng PC, Harden A, Li L, Puthussery S. Ethnic minority women's experiences of accessing antenatal care in high income European countries: a systematic review. *BMC Health Services Research.* 2023;23(1):612.
- Salahshurian E, Moore TA. Integrative Review of Black Birthing People's Interactions With Clinicians During the Perinatal Period. *West J Nurs Res.* 2023;45(11):1063-1071. doi:10.1177/01939459231202493.
- Stevenson K, Edwards S, Ogunlana K, *et al.* Public health, policy, and clinical interventions to improve perinatal care for migrant women and infants in high-income countries: a systematic review. *EClinicalMedicine.* 2024;78:102938. Published 2024 Nov 19. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102938.
- Whittaker S, Martinez I, Kershaw T. Disparities in healthcare utilization and depression among young mothers: The role of family functioning. *Women's Health (Lond).* 2023;19:17455057231199039.

Mutilazioni genitali femminili

Quesito

Qual è l'efficacia dello screening delle mutilazioni genitali femminili in gravidanza?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Aggiornamento della revisione sistematica di altro documento di riferimento (linea guida o sintesi delle prove) replicandone la strategia di ricerca	Sì; WHO, 2016.
Studi identificati dall'aggiornamento della revisione sistematica	0
Tipologia studi inclusi	0

Non avendo identificato studi comparativi su benefici e danni dello screening nella popolazione di donne in gravidanza, è stata condotta una revisione della letteratura sugli interventi disponibili di provata efficacia per le donne con MGF.

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Identificazione di una diversa linea guida o sintesi delle prove, da adottare come documento di riferimento	No
Revisione sistematica condotta ex novo	Sì
Studi identificati dalla revisione sistematica	3: Berg <i>et al.</i> , 2018; Madzou <i>et al.</i> , 2021; Rodriguez <i>et al.</i> , 2016
Tipologia studi inclusi	1 Revisioni sistematica 1 Studio caso- controllo 1 Studio di coorte

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio retrospettivo caso-controllo condotto in Francia ha confrontando gli esiti perinatali fra donne con MGF sottoposte a ricostruzione clitoridea (n. 28) dopo il primo parto *vs.* donne con MGF che non vi erano state sottoposte (n. 56) (Madzou S *et al.*, 2021). Nelle donne con ricostruzione clitoridea è stato osservato un numero significativamente inferiore di episiotomie (5/17; 29,4%) rispetto alle donne del gruppo del controllo (28/44; 63,6%) ($p=0,02$; OR 0,15; IC95% 0,04-0,56). La ricostruzione clitoridea correlava a minor rischio di episiotomia ($p < 0,01$; ORa 0,15; IC95% 0,04-0,56) dopo aggiustamento per il peso del neonato e parto strumentale. Nelle donne con ricostruzione clitoridea, il 47% presentava un perineo intatto dopo il parto, rispetto al 20,4% nel gruppo di controllo ($p=0,04$); la ricostruzione clitoridea aumentava di 3,46 volte la probabilità di avere un perineo intatto alla nascita ($p=0,04$; IC95% 1,04-11,49).

Tra i due gruppi non sono emerse differenze statisticamente significative per altri esiti ostetrici (epoca gestazionale al parto, epoca insorgenza del travaglio spontaneo, durata di primo e secondo stadio, emorragie del post-partum, infezioni delle vie urinarie e della cicatrice chirurgica) né per esiti neonatali (APGAR a 5 minuti, pH cordonale e lattati alla nascita).

Uno studio di coorte condotto in 28 ospedali africani (Burkina Faso, Ghana, Kenya, Nigeria, Senegal, Sudan) tra il 2001 e il 2003 ha esaminato l'associazione tra l'esecuzione di episiotomia (incluso l'episiotomia anteriore/ deinfibulazione) e gli esiti ostetrici in donne con MGF di tipo III (n. 6.187 donne) (Rodriguez MI *et al.*, 2016). Lo studio è una sottoanalisi di un precedente studio multicentrico dell'OMS, che analizza gli esiti ostetrici in donne affette da MGF (WHO, 2006).

La sottoanalisi mostra che l'episiotomia anteriore/ deinfibulazione ha un maggior effetto protettivo contro le lacerazioni dello sfintere anale (ORa 0,15; IC95% 0,05-0,45) rispetto all'episiotomia latero-posteriore (ORa 0,66; IC95% 0,55-0,80) o a episiotomie latero-anteriori e posteriori eseguite contemporaneamente (ORa 0,21; IC95% 0,11-0,37). Rispetto alla non esecuzione dell'episiotomia, l'episiotomia anteriore (ORa 0,08%; IC95% 0,02-0,35), laterale posteriore (ORa 0,16; IC95% 0,04-0,67) o la combinazione delle due (ORa 0,04 IC95% 0,02-0,09) hanno un effetto protettivo contro l'emorragia post partum.

Una revisione sistematica (n. 5.829 donne - 70% con MGF di tipo III, 28% con MGF di tipo II) ha valutato l'efficacia di deinfibulazione, escissione di cisti genitali e ricostruzione clitoridea/clitoridolabiale nelle donne con MGF (Berg *et al.*, 2018). La revisione sistematica ha incluso 62 studi, di cui 32 studi su deinfibulazione, 21 studi su escissione di cisti genitali e 9 su ricostruzione clitoridea/clitoridolabiale.

Gli esiti ostetrici sono stati valutati solo per l'intervento di deinfibulazione: la metanalisi evidenziava un rischio inferiore, in misura statisticamente significativa, di tagli cesarei (RR 0,33; IC95% 0,25-0,45) e lacerazioni perineali, in particolare quelle di secondo (RR 0,44; IC95% 0,24-0,79), terzo (RR 0,21; IC95% 0,05-0,94) e quarto grado (RR 0,06; IC95% 0,01-0,41) in donne con MGF sottoposte a deinfibulazione *vs.* donne con MGF non sottoposte a deinfibulazione. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative negli esiti ostetrici rispetto al timing dell'esecuzione della procedura, eseguita in epoca prenatale o durante il travaglio.

Gli esiti valutati per quanto riguarda gli interventi di escissione di cisti genitali riguardavano complicanze intraoperatorie, rischio di recidiva e impatto sulla vita sessuale, mentre per la ricostruzione clitoridea/clitoridolabiale riguardavano complicanze intraoperatorie e post-operatorie e impatto sulla vita sessuale.

Bibliografia

- Berg RC, Taraldsen S, Said MA, Sorbye IK, Vangen S. The effectiveness of surgical intervention for women with FGM/C: a systematic review. *BJOG*. 2018; 125 (3): 278- 287.
- Madzou S, Reau-Giusti C, Hervé S, *et al* Effects of clitoral reconstruction for female genital mutilation on perinatal outcomes: a prospective case-control study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50(5):101954.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Rodriguez MI, Seuc A, Say L, Hindin MJ. Episiotomy and obstetric outcomes among women living with type 3 female genital mutilation: a secondary analysis. *Reprod Health*. 2016; 13(1): 131.
- WHO study group on female genital mutilation and obstetric outcome, Banks E, Meirik O, *et al* Female genital mutilation and obstetric outcome: WHO collaborative prospective study in six African countries. *Lancet*. 2006; 367 (9525): 1835 – 1841.
- WHO (World Health Organization). WHO guidelines on the management of health complications from female genital mutilation. Geneva: World Health Organization; 2016. 47 p.