



SIGO
SOCIETA' ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

**Gruppo di Interesse Speciale Scientifico
(G.I.S.S.)**

**LINEA GUIDA SULLA GRAVIDANZA
AD ALTO RISCHIO**

In collaborazione con:

Associazione Ginecologi Territoriali-A.Gi.Te.

Associazione Ginecologi Ospedalieri Italiani-AOGOI

Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia-SIEOG

Società Italiana di Medicina Perinatale-SIMP

Società Scientifica dei Medici Legali delle Aziende Territoriali del Servizio Sanitario Nazionale-COMLAS

Società Italiana di Neonatologia-SIN

Società Italiana di Diabetologia-SID

Società Italiana di Cardiologia-SIC

Federazione Nazionale degli Ordini della Professione di Ostetrica-FNOPO

Osservatorio Nazionale sulla salute della donna e di genere-O.N.D.A.

ETS Coordinamento Nazionale delle Associazioni per la Neonatologia-Vivere

Associazione Nazionale Psicologi Psicoterapeuti -A.na.P.P.



SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



Gravidanza ad alto rischio

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 15 dicembre 2025

*“Per chi scriverà la nostra storia
il mio augurio è di attraversare ancora
tante scoperte e tante vittorie”*

Prof. Giovanni Scambia,

Le radici del futuro

Indice

Presentazione.....	4
Come consultare la Linea Guida.....	5
Gruppo promotore e di sviluppo della Linea Guida.....	6
CAPITOLO 1. Introduzione e scopo.....	11
CAPITOLO 2. Destinatari della linea guida (popolazione target) e prospettiva.....	12
CAPITOLO 3. Aree tematiche affrontate della linea guida.....	13
CAPITOLO 4. Metodologia.....	17
CAPITOLO 5. Executive summary	27
CAPITOLO 6. Raccomandazioni, analisi della letteratura e interpretazione delle prove.....	34
CAPITOLO 7. Revisione esterna.....	117
CAPITOLO 8. Aggiornamento.....	117
CAPITOLO 9. Disseminazione.....	117
CAPITOLO 10. Implementazione delle raccomandazioni e monitoraggio.....	118
CAPITOLO 11. Indipendenza editoriale.....	121

Presentazione

Una gravidanza viene definita ad “alto rischio” quando esiste la possibilità di un esito avverso per la madre e per il nascituro con un’incidenza maggiore rispetto a quella esistente nella popolazione generale delle gestanti. Le condizioni che portano a identificare una gravidanza come tale possono includere fattori preesistenti la gravidanza o complicanze insorte de novo in gravidanza.

Il grande interesse clinico, epidemiologico e scientifico verso queste gravidanze è legato alla loro rilevante associazione con un aumento della morbidità materna, fetale e neonatale. La letteratura di settore sottolinea come un’adeguata gestione di queste gravidanze in termini di tempestività nella diagnosi e nel trattamento e di integrazione e collaborazione multidisciplinare, possa avere un impatto rilevante sul piano della qualità e della sicurezza delle cure.

La metodologia adottata è quella del Sistema Nazionale Linee Guida, dell’Istituto Superiore di Sanità, basata sulla revisione sistematica delle prove disponibili in letteratura, sulla loro valutazione e selezione e sull’interpretazione dei risultati alla luce dell’esperienza dei diversi professionisti coinvolti nel gruppo di sviluppo della linea guida e dei loro contesti assistenziali.

La stesura delle presenti Linee Guida è stata promossa allo scopo di fornire uno strumento utile ad orientare gli operatori sanitari e le pazienti nell’effettuare scelte e trattamenti appropriati alle loro specifiche condizioni. Il loro obiettivo è, quindi, quello di fornire raccomandazioni che vadano dalla diagnosi alla terapia di alcune delle principali e più frequenti complicanze della gravidanza che saranno a disposizione di ginecologi, ostetriche, medici di base e specialisti di vario genere che, a vario titolo, si interfacciano con donne in gravidanza o desiderose di prole nonché delle donne stesse.

Si specifica, infine, che le presenti linee guida non affrontano la tematica dello screening sulla popolazione a basso rischio delle quattro condizioni trattate in quanto questo aspetto è oggetto delle recenti linee guida sulla gestione della gravidanza a basso rischio.

Come consultare la Linea Guida

La linea guida è organizzata in due sezioni:

- Un documento principale che riporta una breve descrizione di carattere generale dell'argomento e delle quattro aree di interesse, la metodologia adottata, i quesiti di interesse per ciascuna singola area, l'interpretazione delle prove e le raccomandazioni per la pratica clinica. Questo documento permette al lettore di comprendere l'argomento generale e prendere visione delle raccomandazioni formulate dal panel di esperti.
- Un documento di materiale supplementare allegato in cui si riportano, per ciascun quesito formulato, l'Evidence to Decision framework e il processo di selezione degli studi inclusi. Questa parte del documento permette al lettore di accedere alla descrizione quantitativa e qualitativa di tutti gli studi inclusi e utilizzati per lo sviluppo della linea guida.

La metodologia utilizzata in questa Linea Guida è quella del Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità, con riferimento al “Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica” elaborato dal Centro Nazionale per l’Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (1) e all’approccio GRADE Adolopment (2) per cui la produzione di raccomandazioni può avvenire attraverso tre modalità e possono essere adottate o adattate da linee guida internazionali esistenti o sviluppate de novo con ricerca sistematica della letteratura.

Bibliografia

1. CNEC. Istituto Superiore di Sanità. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Versione 1.3.2 aprile 2019. 2019.
2. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:101-10

Gruppo promotore e di sviluppo della Linea Guida

Promotore	Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia (S.I.G.O.)
Chair - Tullio Ghi	Università Cattolica del sacro Cuore, IRCCS Policlinico Universitario “A. Gemelli”, Roma, Professore Ordinario in Ginecologia e Ostetricia

Coordinatori dei Gruppi di Lavoro

Andrea Dall'Asta	Università Degli Studi di Parma, Professore Associato in Ostetricia e Ginecologia
Rosario D'Anna	Università degli Studi di Messina, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Francesco D'Antonio	Università degli Studi di Chieti, Professore Associato in Ostetricia e Ginecologia
Anna Locatelli	Università degli Studi di Milano-Bicocca, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Federico Mecacci	Università degli Studi di Firenze, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Maddalena Morlando	Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Professore Associato in Ostetricia e Ginecologia
Federico Prefumo	Università di Genova, Professore Associato in Ostetricia e Ginecologia
Tamara Stampalija	Università degli Studi di Trieste, Professore Associato in Ostetricia e Ginecologia

Panel di esperti specialisti in Ostetricia e Ginecologia

Irene Cetin	Università degli Studi di Milano Statale, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Andrea Ciavattini	Università Politecnica delle Marche, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Erich Cosmi	Università degli Studi di Udine, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Fabio Facchinetti	Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Enrico Ferrazzi	Università degli Studi di Milano Statale, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Tiziana Frusca	Università degli Studi di Parma, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Pantaleo Greco	Università degli Studi di Foggia, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Antonio Lanzone	Università Cattolica del sacro Cuore Roma, Professore Ordinario in Ginecologia e Ostetricia
Pasquale Martinelli	Università di Napoli “Federico II”, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Gianluigi Pilu	Università degli Studi di Bologna, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Giuseppe Rizzo	Università di Roma “La Sapienza”, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Patrizia Vergani	Università degli Studi di Milano-Bicocca, Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia
Elsa Viora	Università degli Studi di Torino, Specialista in Ostetricia e Ginecologia

Panel di esperti delegati delle società scientifiche e stakeholders

Anna Aprile	Professore Associato di Medicina Legale, Università Degli Studi di Padova
Luigi Corvaglia	Professore Ordinario di Pediatria, Università Degli Studi di Bologna
Antonio D'Aloia	Professore Ordinario di Diritto Costituzionale Dipartimento di Giurisprudenza, Università di Parma
Elisa Del Bo	Ostetrica, Università degli Studi di Pavia
Valeria Dubini	Specialista in Ostetricia e Ginecologia, libero professionista
Gloria Formoso	Specialista in Endocrinologia e Malattie del metabolismo, Università degli Studi di Chieti-Pescara "G. D'Annunzio"
Giulia Maffioli	Psicologa-psicoterapeuta, libero professionista
Nicoletta Orthmann	Specialista in Medicina Legale, libero professionista
Pasquale Perrone Filardi	Professore Ordinario in Malattie dell'apparato cardiovascolare, Università degli Studi di Napoli Federico II
Chiara Salotti	Medico di Medicina Generale convenzionato SSN presso ULSS 6 Euganea
Andrea Sciarrone	Specialista in Ostetricia e Ginecologia, Responsabile SSD di Ecografia Ostetrica e Ginecologica PO S. Anna, Città della Salute e della Scienza – Torino
Maurizio Silvestri	Specialista in Ostetricia e Ginecologia, Dirigente Medico A.S.L. Umbria 2
Hebert Valensise	Professore Ordinario in Ostetricia e Ginecologia, Università di Roma Tor Vergata, Policlinico Casilino, Roma
Monica Ceccatelli	Contabile, vicepresidente Vivere ETS Coordinamento Nazionale delle Associazioni per la Neonatologia

Developer e gruppo metodologico

Elvira di Pasquo	Developer: IRCCS Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Greta Castellini	Metodologo: PhD in Sanità Pubblica, specializzata in linee guida (metodo GRADE) e revisioni sistematiche
Chiara Formigoni	Documentalista e Bibliotecaria biomedica. Direttivo GIDIF-RBM, Como
Quality assurance	
Elvira di Pasquo	IRCCS Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma Specialista in Ostetricia e Ginecologia

Gruppi di lavoro della revisione della letteratura

Area Diabete Gestazionale

Coordinatori: Prof. Rosario D'Anna, Prof.ssa Maddalena Morlando

Giampiero Capobianco	Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Sassari, Università degli Studi di Sassari, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Francesco Corrado	Università degli Studi di Messina, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Antonella Cromi	ASST Sette Laghi, Varese Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi dell'Insubria, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Antonio Di Benedetto	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Specialista in Diabetologia e Malattie del ricambio
Elvira di Pasquo	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia

Lorenza Driul	Università degli studi di Udine, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Sergio Ferrazzani	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Stefania Fieni	Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Stefano Raffaele Giannubilo	Università Politecnica delle Marche – Ancona, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Alessandra Gulotta	Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Sara Lazzarin	Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Policlinico di Modena, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Valeria Maggi	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Ilenia Mappa	Università Roma Sapienza, Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche Policlinico Umberto I, Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Caterina Neri	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Serena Ottanelli	Dipartimento materno-infantile, AOU Careggi, Firenze, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Giuseppe Virdis	Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Serena Xodo	Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, ospedale Santa Maria della Misericordia di Udine, Specialista in Ostetricia e Ginecologia

Area Disordini Ipertensivi

Coordinatori: Prof.ssa Tamara Stampalija; Prof. Federico Mecacci

Rossella Attini	Ospedale degli Infermi di Biella, MD PhD, SC Ostetricia e Ginecologia, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Nicola Chianchiano	Ospedale Buccheri La Ferla-Fatebenefratelli, Palermo, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Sara Clemenza	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Dipartimento di Medicina e Chirurgia (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Università di Bologna, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Paola Corbella	ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Daniela Denis Di Martino	ASST Fatebenefratelli-Sacco-Buzzi, Milano, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Elvira di Pasquo	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Lorenza Driul	Università Degli Studi di Udine, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Daniele Farsetti	Università di Roma Tor Vergata, Specialista in Ostetricia e Ginecologia, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Stefano Raffaele Giannubilo	Università Politecnica delle Marche, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Giuseppe Maria Maruotti	Università degli Studi di Napoli Federico II, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Gianpaolo Maso	IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste, Specialista in Ostetricia e Ginecologia

Bianca Masturzo	Ospedale degli infermi - ASL BIELLA, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Giuditta Novaretti	Ospedale degli infermi - ASL BIELLA, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Gian Paolo Novelli	Policlinico Tor Vergata, Specialista in Cardiologia
Rossana Orabona	ASST Spedali Civili di Brescia, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Sara Ornaghi	Università degli Studi Milano-Bicocca, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Federica Piani	Università degli Studi di Bologna, Specialista in Medicina Interna
Francesca Parisi	Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Grande Ospedale Maggiore Policlinico, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Silvia Salvi	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Laura Sarno	Università degli Studi di Napoli Federico II, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Marco Scioscia	Mater Dei Hospital – CBH - Bari Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Adriana Valcamonico	ASST Spedali Civili di Brescia, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Costanza Valentini	Università di Torino, Medico in formazione specialistica in Ostetricia e Ginecologia
Barbara Vasapollo	Università di Roma Tor Vergata, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Silvia Visentin	Università di Padova, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Sara Zullino	Ospedale Careggi, Università degli Studi di Firenze, Specialista in Ostetricia e Ginecologia

Area parto pretermine

Coordinatori: Prof.ssa Anna Locatelli; Prof. Francesco D'Antonio

Sara Consonni	Fondazione IRCCS San Gerardo Dei Tintori Monza, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Antonella Cromi	Università degli Studi dell'Insubria, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Nicoletta Di Simone	IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Daniele Di Mascio	Università "La Sapienza" Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Maria Rosaria Di Tommaso	Università degli Studi di Firenze, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Anna Fichera	Università degli studi di Brescia, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Simona Fumagalli	Fondazione IRCCS San Gerardo Dei Tintori Monza, Ostetrica
Annalisa Inversetti	IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Maria Vittoria Locci	Università degli Studi di Napoli "Federico II", Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Salvatore Mastrolia	Ospedale Madonna delle Grazie, Materna, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Daniela Menichini	Università di Modena e Reggio Emilia, Ostetrica

Francesca Monari	Università di Modena e Reggio Emilia, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Luisa Patane'	ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Giuseppe Paterlini	Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero Non Profit, Specialista in Neonatologia e Pediatria
Gabriele Saccone	Università Degli Studi di Napoli Federico II, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Viola Seravalli	Università degli studi di Firenze, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Daniele Trevisanuto	Università degli Studi di Padova, Specialista in Neonatologia e Pediatria

Area Restrizione di Crescita Fetale

Coordinatori: Prof. Andrea Dalla'Asta; Prof. Federico Prefumo

Giampiero Capobianco	
Nicola Chianchiano	Ospedale Buccheri La Ferla-Fatebenefratelli, Palermo, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Francesco D'Antonio	Università degli Studi di Chieti, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Silvia D'Ippolito	Università degli Studi del Molise, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Daniele Di Mascio	Università "La Sapienza" Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Alessandra Familiari	Università Cattolica del Sacro Cuore Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Anna Fichera	Università degli studi di Brescia, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Maria Vittoria Locci	Università degli Studi di Napoli "Federico II", Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Ilenia Mappa	Università "La Sapienza" Roma, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Maddalena Morlando	Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Rossana Orabona	ASST Spedali Civili di Brescia, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Lucia Pasquini	Ospedale Careggi, Università degli Studi di Firenze, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Gabriele Saccone	Università Degli Studi di Napoli Federico II, Specialista in Ostetricia e Ginecologia
Tamara Stampalija	Università degli Studi di Trieste, Specialista in Ostetricia e Ginecologia

Revisori esterni

Vincenzo Berghella	Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia (USA), Full Professor; Specialista in Medicina Materno-Fetale
Daniele De Luca	Physiopathology and Therapeutic Innovation Unit, Paris Saclay University; Division of Pediatric and Neonatal Critical Care, APHP-Paris Saclay University Hospital, "A. Beclère" Medical Center, Full Professor, Specialista in Neonatologia e Pediatria

Segreteria Tecnico-Organizzativa

CAPITOLO 1. Introduzione e scopo

La presente Linea Guida rappresenta, dal punto di vista tematico, una assoluta novità nel panorama delle Linee Guida Nazionali in ambito Ostetrico-Ginecologico. La scelta delle 4 aree di interesse è stata basata sui dati epidemiologici che identificano le condizioni affrontate (diabete gestazionale, disordini ipertensivi, restrizione di crescita fetale, parto pretermine) come quelle di più frequente insorgenza in gravidanza. Inoltre, la loro stretta associazione con esiti avversi ostetrici e neonatali in termini di morbidità, mortalità e costi sociosanitari ha sostenuto l'interesse del comitato promotore nei confronti delle stesse.

In particolare, le finalità della Linea Guida presentate sono:

1. Promuovere la standardizzazione della pratica clinica
2. Promuovere a livello nazionale il miglioramento delle cure
3. Garantire un processo di diagnosi e cura basato sull'evidenza

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

La Linea Guida presentata è stata elaborata sulla base della metodologia GRADE-ADOLOPMENT seguendo gli standard definiti dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) descritti nel Manuale metodologico per la produzione di Linee Guida di pratica clinica del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

CAPITOLO 2. Destinatari della linea guida (popolazione target) e prospettiva

La presente Linea Guida ha lo scopo di fornire raccomandazioni di pratica clinica nell'ambito della gravidanza a rischio, in rapporto a specifiche condizioni cliniche quali diabete gestazionale, disordini ipertensivi, ritardo di crescita intrauterino, parto pretermine, ad operatori sanitari, in particolare medici ostetrici ginecologi e ostetriche, a medici di medicina generale, a specialisti in medicina legale, a responsabili di gestione di servizi pubblici e privati e alla popolazione in generale con particolare attenzione alle donne.

Nello specifico, questa Linea Guida è destinata a:

- Professioniste e professionisti della salute che si interfacciano con la donna in gravidanza
- Decisori di salute pubblica
- Donne in gravidanza ad alto rischio per le condizioni trattate dalla Linea Guida, loro partner e familiari
- Altre organizzazioni che forniscono supporto nel periodo della gravidanza (es. privato sociale)

Popolazione interessata: Donne in gravidanza che presentino le condizioni complicanti trattate nella Linea Guida

Prospettiva: Di popolazione. Le raccomandazioni sviluppate influenzano specifiche popolazioni di pazienti, considerando i loro valori, le preferenze, lo stato di salute e le caratteristiche demografiche. Questo include sottogruppi come età, genere o pazienti con comorbidità.

CAPITOLO 3. Aree tematiche affrontate della linea guida

Le aree tematiche affrontate nella seguente linee guida sono:

3.1 Diabete gestazionale

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è definito come un disordine del metabolismo glucidico diagnosticato per la prima volta durante la gravidanza, indipendentemente dalla necessità di trattamento insulinico o dalla persistenza della condizione dopo il parto. Si tratta di una delle complicanze più frequenti della gravidanza e la sua prevalenza è in aumento a livello mondiale, parallelamente all'incremento dell'età materna media e alla crescente diffusione del sovrappeso e dell'obesità nella popolazione femminile in età fertile.

In Italia, secondo i dati dei flussi informativi nazionali e regionali, il GDM interessa tra il 7% e il 10% delle gravidanze, con variazioni legate ai criteri diagnostici e alla popolazione assistita. La diagnosi precoce e la gestione ottimale del GDM sono fondamentali per ridurre il rischio di complicanze ostetriche e neonatali. Sul piano fisiopatologico, il GDM si sviluppa in seguito a un'alterata risposta insulinica alla fisiologica insulino-resistenza della gravidanza, indotta dagli ormoni placentari. Tale condizione comporta un incremento dei livelli glicemici materni, con conseguente esposizione fetale a un eccesso di glucosio, che stimola iperinsulinemia e crescita eccessiva del feto (macrosomia).

Le complicanze associate includono:

- **per la madre:** preeclampsia, parto cesareo, diabete tipo 2 a distanza di anni;
- **per il neonato:** macrosomia, ipoglicemia, distress respiratorio, aumentato rischio di obesità e alterazioni metaboliche nell'età adulta.

Nonostante la disponibilità di linee guida internazionali, persistono disomogeneità nella pratica clinica, legate a differenze nei criteri di screening e diagnosi, nei protocolli di gestione nutrizionale, nell'indicazione alla terapia farmacologica e nel follow-up postpartum.

I quesiti PICO affrontati in questa linea guida mirano a chiarire tali aspetti, fornendo raccomandazioni basate sulle migliori evidenze disponibili per migliorare gli esiti materno-fetali e armonizzare i percorsi assistenziali sul territorio nazionale.

3.2 Disordini ipertensivi della gravidanza

I disordini ipertensivi rappresentano la seconda causa di mortalità materna a livello mondiale e una delle principali fonti di morbilità perinatale. Comprendono un ampio spettro di condizioni che vanno dall'ipertensione cronica preesistente alla gravidanza, all'ipertensione gestazionale, fino alla preeclampsia ed eclampsia. La preeclampsia, caratterizzata dalla comparsa di ipertensione e proteinuria dopo la 20^a settimana di gestazione, è una sindrome complessa di origine multifattoriale, associata a disfunzione endoteliale, alterata invasione trofoblastica e insufficienza placentare. Essa può evolvere verso complicanze severe come la sindrome HELLP, l'eclampsia e la restrizione della crescita fetale. In Italia, si stima che i disordini ipertensivi complicano circa il 6–8% delle gravidanze, con la preeclampsia che interessa l'1–2%. Tali

condizioni comportano un rilevante carico assistenziale, richiedendo monitoraggio intensivo e, nei casi gravi, ospedalizzazione e parto anticipato.

Gli effetti sulla salute materna includono rischio di danno renale, epatico e neurologico, mentre sul versante fetale si osservano aumento della mortalità perinatale, basso peso alla nascita e prematurità. Inoltre, la preeclampsia è oggi riconosciuta come un marker di rischio cardiovascolare futuro per la donna. Le principali criticità riguardano la **diagnosi precoce** (in assenza di sintomi specifici nelle fasi iniziali), la **valutazione del rischio individuale**, la **profilassi farmacologica** (ad esempio con aspirina a basso dosaggio), la **gestione della terapia antipertensiva** e la **tempistica del parto**. Le raccomandazioni della presente linea guida intendono fornire indicazioni aggiornate e contestualizzate al contesto assistenziale italiano per la prevenzione, diagnosi e gestione dei disordini ipertensivi della gravidanza, con l'obiettivo di migliorare la sicurezza materna e perinatale.

3.3 Restrizione di crescita fetale

La restrizione di crescita fetale (FGR, *Fetal Growth Restriction*) è una condizione in cui il feto non raggiunge il potenziale di crescita atteso per l'età gestazionale, spesso come conseguenza di un'insufficienza placentare cronica. È una delle principali cause di mortalità perinatale e di morbilità neonatale, con una prevalenza stimata tra il 5% e il 10% delle gravidanze.

La distinzione tra un feto costituzionalmente piccolo e un vero FGR patologico è complessa ma essenziale, poiché le strategie di monitoraggio e gestione differiscono significativamente.

La patogenesi è multifattoriale e può coinvolgere fattori materni (ipertensione, malattie autoimmuni, trombofilie, malnutrizione), placentari (insufficienza utero-placentare, alterazioni vascolari) e fetal (infezioni, anomalie genetiche).

Il riconoscimento precoce della restrizione di crescita fetale consente di programmare un'adeguata sorveglianza fetale e di individuare il momento ottimale per l'interruzione della gravidanza, bilanciando il rischio di morte intrauterina con quello di complicanze legate alla prematurità. Tuttavia, persistono ampie aree di incertezza circa:

- i criteri diagnostici più appropriati (parametri biometrici e doppler);
- la frequenza e il tipo di sorveglianza ottimale (CTG, flussi doppler, valutazioni biofisiche);
- la definizione del timing del parto e la modalità del taglio cesareo nei casi complessi;
- l'organizzazione dei percorsi multidisciplinari di assistenza.

Gli obiettivi dei quesiti PICO di questa sezione sono di fornire raccomandazioni per una diagnosi più accurata e una gestione clinica efficace, riducendo la variabilità nella pratica e promuovendo la presa in carico integrata tra ostetrici, neonatologi e specialisti coinvolti.

3.4 Parto pretermine

Il parto pretermine è definito come il parto che avviene prima delle 37 settimane di gestazione e rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità neonatale, responsabile di oltre il 75% dei decessi

perinatali nei paesi industrializzati.

In Italia, si verifica in circa il 6–8% delle gravidanze, con tendenza stabile negli ultimi anni, ma con notevole impatto sui costi sanitari e sociali dovuti alla necessità di cure intensive neonatali e al rischio di sequele a lungo termine nei nati pretermine.

Le cause del parto pretermine sono eterogenee e includono fattori materni (infezioni, infiammazione, stress, patologie uterine), placentari, fetali e iatrogeni. In circa la metà dei casi, il parto pretermine è spontaneo, mentre nell'altra metà è indicato per motivi medici o ostetrici (come preeclampsia severa o IUGR grave).

Le conseguenze neonatali variano in base all'epoca gestazionale, ma possono comprendere distress respiratorio, emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante, displasia broncopolmonare e disturbi neurologici permanenti. A lungo termine, i bambini nati pretermine presentano un rischio aumentato di disturbi neuroevolutivi, cognitivi e metabolici.

Nonostante l'ampia letteratura, persistono incertezze cliniche relative a:

- la stratificazione del rischio nelle donne asintomatiche;
- la predizione del parto pretermine (lunghezza cervicale, test di fibronectina fetale);
- l'efficacia e l'indicazione degli interventi preventivi;
- la gestione del travaglio pretermine (tocolisi, corticosteroidi, solfato di magnesio);
- il coordinamento dell'assistenza materno-neonatale nei centri di riferimento.

Le raccomandazioni sviluppate in questa linea guida mirano a fornire un approccio uniforme e basato su evidenze scientifiche per la prevenzione e la gestione del parto pretermine, con l'obiettivo di ridurre la morbilità e mortalità associate e migliorare gli esiti a lungo termine per madre e neonato.

Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Gravidanza fisiologica. Linea guida nazionale*. Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG); 2011.
2. Ministero della Salute. *Linee di indirizzo nazionali per la gravidanza fisiologica e patologica*. Roma: Ministero della Salute; 2023.
3. Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI), Associazione Ginecologi Universitari Italiani (AGUI). *Linee guida sulla gestione del diabete mellito gestazionale*. Roma: SIGO; 2022.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Gestational Diabetes Mellitus. Practice Bulletin No. 190*. Obstet Gynecol. 2018;131(2):e49–e64.
5. International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG). *Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. Diabetes Care. 2010;33(3):676–82.

6. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. *Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice*. Hypertension. 2018;72(1):24–43.
7. ACOG Practice Bulletin No. 222. *Gestational Hypertension and Preeclampsia*. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237–e260.
8. NICE. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NG133)*. National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
9. Ministero della Salute. *Piano nazionale per la tutela e la promozione della salute materno-infantile*. Roma: Ministero della Salute; 2021.
10. ACOG Practice Bulletin No. 234. *Prediction and Prevention of Preterm Birth*. Obstet Gynecol. 2021;138(2):e65–e90.
11. World Health Organization (WHO). *Preterm birth: report 2023 update*. Geneva: WHO; 2023.
12. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. *Epidemiology and causes of preterm birth*. Lancet. 2008;371(9606):75–84.
13. Società Italiana di Neonatologia (SIN), SIGO, AOGOI. *Raccomandazioni per la gestione del parto pretermine e del neonato pretermine*. Roma: SIN; 2020.
14. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. *Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(3):333–9.
15. ACOG Practice Bulletin No. 227. *Fetal Growth Restriction*. Obstet Gynecol. 2021;137(2):e16–e28.
16. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). *FIGO initiative on fetal growth restriction: Best practice recommendations*. Int J Gynaecol Obstet. 2021;152(Suppl 1):3–12.
17. SIGO, AOGOI, AGUI. *Linee guida sulla restrizione di crescita fetale e gestione del feto piccolo per età gestazionale (FGR/SGA)*. Roma: SIGO; 2023.
18. Ministero della Salute. *Certificato di assistenza al parto (CeDAP): Analisi dell'evento nascita – Dati 2022*. Roma: Ministero della Salute; 2024.

CAPITOLO 4. Metodologia

4.1 Gruppo promotore

La presente linea guida è stata promossa dalla Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO).

4.2 Costituzione del panel multiprofessionale e multidisciplinare di esperti

Il panel è stato formato includendo professionisti segnalati dalle principali società scientifiche di riferimento delle aree coperte dalla presente Linea Guida (specialisti in ginecologia e ostetricia, neonatologia e pediatria, ostetriche, diabetologo, cardiologo, medico di medicina generale, esperto di medicina legale), un metodologo, un documentalista e un delegato di un'associazione di cittadini.

I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse. Il panel si è riunito in riunioni, durante le quali è stata illustrata e condivisa la metodologia SNLG, sono state stabilite le modalità di adattamento e aggiornamento delle linee guida o di eventuali documenti tecnici esistenti, sono stati condivisi i quesiti clinici d'interesse, presentate le evidenze trovate e sviluppato le raccomandazioni.

Le attività del panel sono state effettuate a distanza, tramite video conferenza, permettendo la condivisione e l'elaborazione a distanza dei materiali per la redazione della Linea Guida.

4.3 La metodologia GRADE-ADOLOPMENT

L'approccio GRADE fornisce un sistema trasparente per valutare la certezza delle evidenze e per lo sviluppo di raccomandazioni secondo criteri descritti e strutturati(3, 4). Questo approccio può essere utilizzato in revisioni sistematiche, Health Technology Assessment (HTA) e linee guida. Infatti, la metodologia GRADE è la più comunemente utilizzata per lo sviluppo delle linee guida.

In tale contesto, GRADE-ADOLOPMENT è un approccio che permette in modo efficiente la contestualizzazione di linee guida esistenti, consentendo la valorizzazione del contesto locale, nazionale o regionale, nonché la parola degli stakeholder, che è fondamentale per l'adozione delle raccomandazioni(2). L'approccio GRADE-ADOLOPMENT permette in modo sistematico e trasparente l'adozione, l'adattamento e/o lo sviluppo completo (de novo) delle raccomandazioni per adattarle al contesto di interesse, in conformità con la metodologia GRADE. Esistono diverse modalità per l'adattamento delle linee guida, ma una recente revisione sistematica ha giudicato GRADE-ADOLOPMENT come la più completa(5).

4.4 Identificazione dei quesiti e prioritizzazione

Il gruppo di lavoro della linea guida ha inizialmente identificato i quesiti rilevanti nelle quattro aree di riferimento: diabete gestazionale, disordini ipertensivi, ritardo della crescita intrauterina, parto pretermine. I membri del panel della linea guida hanno valutato tramite un sondaggio l'importanza di ciascun quesito utilizzando una scala Likert a 9 punti (1, meno importante; 9, più importante). Ai membri del panel è stato chiesto di considerare la prospettiva del paziente e la disponibilità delle terapie, ma di non escludere le domande per motivi di risorse (ad esempio, potenziali ostacoli finanziari per l'attuazione delle terapie

proposte). Le valutazioni dell'importanza media e mediana delle domande tra coloro che hanno partecipato al processo hanno determinato l'inclusione del quesito nella Linea Guida. La lista finale dei quesiti selezionati è stata quindi inviata ai membri del panel per approvazione, con la possibilità di ulteriori contributi prima della finalizzazione. Di seguito si riporta la lista dei quesiti per area, prioritizzati:

Area Diabete gestazionale

QUESITI CRITICI
Nelle donne in gravidanza con fattori di rischio maggiori per diabete gestazionale mellito, è efficace eseguire uno screening precoce (16-18 settimane) rispetto a uno screening a 24-28 settimane per migliorare esiti materni e neonatali?
Nelle donne con fattori di rischio maggiori per Diabete Gestazionale è efficace incoraggiare un cambiamento dello stile di vita (dietoterapia e attività fisica) per ridurre il rischio di diabete gestazionale e migliorare esiti materni e neonatali?
Nelle donne con diabete gestazionale, è efficace eseguire un monitoraggio ecografico longitudinale della crescita fetale nel III trimestre di gravidanza rispetto al management ostetrico standard per migliorare esiti materni e neonatali?
Nelle donne con diabete gestazionale, è efficace una valutazione cardiotocografica (CTG) ante-partum presso il termine di gravidanza rispetto a un management ostetrico standard per migliorare esiti materni e neonatali?
Nelle donne con diabete gestazionale in buon compenso metabolico materno e con feto di peso appropriato per epoca gestazionale, è raccomandata l'induzione del travaglio a termine di gravidanza prima delle 41 settimane rispetto al management di attesa?
È raccomandato offrire alle pazienti con Diabete Gestazionale un follow-up per lo screening del diabete tipo 2 dopo almeno un mese ed entro 6 mesi dal parto?
QUESITI IMPORTANTI
Nelle donne in gravidanza con fattori di rischio maggiori per Diabete Gestazionale è efficace offrire insulino-sensibilizzanti (inositolo) rispetto al management ostetrico standard per ridurre il rischio di diabete gestazionale e migliorare esiti materni e neonatali?
Nelle donne in gravidanza con diagnosi di GDM, è efficace offrire insulino-sensibilizzanti (inositolo) in aggiunta alla terapia dietetica e all'attività fisica per migliorare esiti materni e neonatali?
Nelle donne a termine con diabete gestazionale e feto con peso stimato maggiore di 4500 grammi è raccomandato il taglio cesareo programmato rispetto al management ostetrico standard?

Area Disordini ipertensivi della gravidanza

QUESITI CRITICI
Nelle donne ad alto rischio (anamnestico o allo screening del i trimestre) per disordini ipertensivi è indicata la profilassi farmacologica?
È indicata la terapia antipertensiva per il trattamento dell'ipertensione non severa (ex lieve/moderata) ($>140/90$ mmHg e $<160/110$ mmHg)?
Nelle donne con disordini ipertensivi della gravidanza il magnesio solfato ($MgSO_4$) è indicato nella profilassi dell'attacco eclamptico?
Nelle donne con eclampsia, la sequenza "stabilizzazione-trattamento ipertensione -espletamento del parto" migliora gli esiti materno-fetali?
È indicato l'utilizzo di corticosteroidi nel trattamento della HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets) syndrome?

Nelle donne con gravidanza complicata da ipertensione cronica quando è indicato l'espletamento del parto tra la 37° e la 40° settimana?
Nelle donne con gravidanza complicata da ipertensione gestazionale è indicato l'espletamento del parto tra la 37° e la 40° settimana di gestazione?
Nelle donne con gravidanza complicata da preeclampsia senza segni di compromissione materna e/o fetale è indicato l'espletamento del parto a 37 settimane?
Nelle donne con gravidanza complicata da ipertensione, il follow up a breve termine migliora la salute della donna rispetto a un follow up a lungo termine o a nessun follow up?
QUESITI IMPORTANTI
Nelle donne con disordine ipertensivo della gravidanza, la valutazione emodinamica con metodica non invasiva o ecocardiografia è utile nella diagnosi e classificazione dei disordini ipertensivi?
Nelle donne con disordine ipertensivo della gravidanza, la valutazione emodinamica mediante metodica non invasiva o ecocardiografia è efficace nel migliorare gli outcome terapeutici (es. risposta alla terapia/numero di farmaci assunti, riduzione outcome avversi)?
Nelle donne con disordine ipertensivo della gravidanza, il dosaggio dei fattori placentari è efficace nella diagnosi e nella classificazione dei disordini ipertensivi e si associa ad un miglioramento degli esiti materni e fetal?

Area Restrizione di crescita fetale

QUESITI CRITICI
Nelle donne con feto a rischio di restrizione della crescita fetale, l'utilizzo di criteri biometrici e doppler velocimetrici a fini diagnostici e di gestione migliora gli esiti materni, feto-neonatali e infantili?
Nelle donne con diagnosi di restrizione della crescita fetale di epoca gestazionale <34 settimane, l'esecuzione di profilassi con corticosteroidi nel caso in cui si prospetti la necessità di espletare il parto prima del termine di gravidanza migliora gli esiti?
Nelle donne con diagnosi di restrizione della crescita fetale in cui vi sia indicazione all'espletamento del parto, il ricorso al taglio cesareo in elezione migliora gli esiti rispetto all'induzione del travaglio?
Nelle donne con gravidanza complicata da restrizione della crescita fetale l'invio presso centri di riferimento ai fini del monitoraggio, del ricovero e della gestione migliora gli esiti della gravidanza?
QUESITI IMPORTANTI
Nelle pazienti con diagnosi di restrizione della crescita fetale l'esecuzione di una amniocentesi diagnostica rispetto alla sua non esecuzione migliora gli esiti fetal, neonatali e infantili?
Nelle donne con diagnosi di restrizione della crescita fetale, l'impiego della cardiotocografia computerizzata migliora gli esiti fetal, neonatali e infantili, rispetto all' impiego della cardiotocografia convenzionale?
Nelle donne a rischio di restrizione della crescita fetale, il ricorso a interventi comportamentali (riduzione dello stress, dieta) o farmacologici (antiaggreganti piastrinici, eparina a basso peso molecolare, supplementi nutrizionali) consente la prevenzione della restrizione della crescita fetale?

Area Parto pretermine

QUESITI CRITICI
Nelle donne con pregresso parto pretermine spontaneo la valutazione ecografica della cervice è efficace rispetto alla standard care per migliorar esiti perinatali?
Nelle donne a rischio di parto pretermine spontaneo, è efficace la somministrazione di progesterone rispetto alla standard care per migliorare gli esiti perinatali?
Nelle donne con raccorciamento cervicale sottoposte a cerchiaggio o pessario, è efficace la prosecuzione di progesterone rispetto alla sua sospensione per migliorare gli esiti perinatali?
Nelle donne con segni/sintomi di parto pretermine a membrane integre, è utile la misura della cervice con ecografia transvaginale rispetto a misura cervice combinata a diagnostica biochimica/molecolare (FIBRONECTINA, PAMG-1 O IGFB-1) per migliorar esiti perinatali?
Nelle donne con diagnosi di minaccia di parto pretermine ricoverate (a membrane integre o rotte), gli esami culturali cervico-vaginali sono utili rispetto alla standard care (no valutazione) per migliorar esiti perinatali?
Nelle donne con diagnosi di minaccia di parto pretermine ricoverate a membrane integre o rotte, è efficace la tocolisi per migliorare gli esiti perinatali?
Nelle donne con diagnosi di minaccia di parto pretermine è efficace la somministrazione di corticosteroidi rispetto alla non somministrazione per migliorare gli esiti neonatali?
Nelle donne con diagnosi di minaccia di parto pretermine è efficace la somministrazione di un ciclo ripetuto di steroide rispetto al singolo ciclo per migliorare gli esiti neonatali?
Nelle donne con membrane rotte, è utile la profilassi antibiotica per migliorare gli esiti perinatali e materni?
Nelle donne con parto pretermine imminente, è utile il solfato di magnesio rispetto a nessun trattamento per migliorare gli esiti neonatali?
QUESITI IMPORTANTI
Nelle donne con diagnosi di minaccia di parto pretermine a membrane integre ricoverate, è utile la profilassi antibiotica per migliorare gli esiti perinatali e materni?
Nelle donne con parto pretermine imminente, il taglio cesareo di routine è efficace per migliorare gli esiti neonatali e materni rispetto al parto vaginale?

In seguito all'approvazione della lista dei quesiti definitivi, il panel è stato coinvolto nel valutare l'importanza degli esiti (*outcome*) per ciascun quesito seguendo lo stesso procedimento di voting (6): i membri del panel della Linea Guida hanno valutato tramite un sondaggio online l'importanza di ciascun esito per ciascun quesito utilizzando una scala Likert a 9 punti (1, meno importante; 9, più importante) assegnando l'esito a una delle tre categorie descritte nella tabella sottostante, sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli *outcome* sono stati o meno considerati nella formulazione della raccomandazione.

Rating	Importanza del voto	Incluso in raccomandazione
7-8-9	<i>Outcome</i> importanti ed essenziali (critici)	Si
4-5-6	<i>Outcome</i> importanti ma non essenziali	No
1-2-3	<i>Outcome</i> non importanti	No

In **allegato 1** si riportano le votazioni degli outcomes per singolo quesito clinico per ciascuna area di interesse della linea guida.

4.5 Ricerca delle evidenze: adozione, adattamento o sviluppo de novo

Il gruppo di lavoro ha seguito la metodologia GRADE-ADOLOPMENT(7).

In prima istanza sono state cercate Linee Guida pubblicate sull'argomento di interesse e sui quesiti clinici selezionati a patto rispettino alcuni criteri, tra i quali rilevanza, aggiornamento, multidisciplinarietà, e buona qualità di condotta secondo AGREE II. In questo modo vengono adottati i metodi efficienti del GRADE-Adolopment che combina i vantaggi dell'adozione, adattamento e sviluppo de novo delle linee guida e si articola nei seguenti passaggi principali:

1. Ricerca sistematica di linee guida esistenti che possano rispondere ai quesiti selezionati. Le linee guida sono state selezionate come fonte dell'evidenza se recenti (pubblicate negli ultimi 5 anni), se presente una strategia di ricerca composta da keywords da aggiornare e se di buona qualità di condotta valutata tramite AGREE II (si predilige la multidisciplinarietà della composizione del gruppo di sviluppo della linea guida e la presenza di una ricerca sistematica della letteratura).
2. Valutare e completare i framework GRADE EtD per ciascuna raccomandazione, adottando l'evidenza delle linee guida selezionate aggiornandole al 2024 - 2025, sviluppando nuovi EtD o rivalutando quelli esistenti;
3. Decidere l'adozione, l'adattamento o lo sviluppo de novo delle raccomandazioni in base all'entità delle modifiche apportate o alla disponibilità della raccomandazione stessa nella linea guida di riferimento.

In caso di mancata Linea Guida fonte, il quesito è stato oggetto di ricerca de novo (Figura 1).

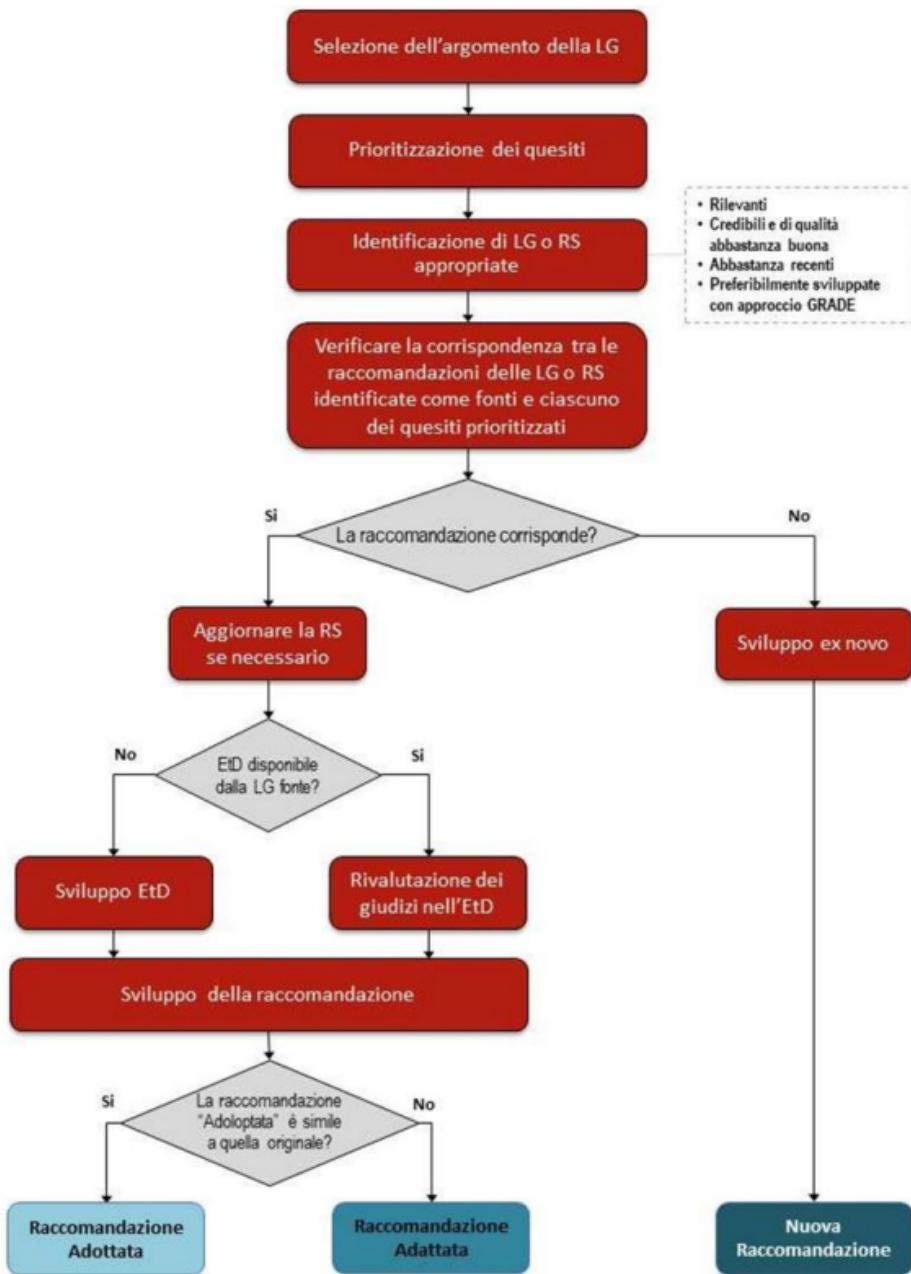


Figura 1. GRADE Adolopment process

La strategia di ricerca, tracciabile e trasparente, è inclusa in allegato 3 per eventuali aggiornamenti futuri. La ricerca è stata eseguita in diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL).

Le ricerche bibliografiche sono state condotte adottando i quesiti clinici e replicando la strategia di ricerca delle Linee Guida fonte. È stato così possibile aggiornare le revisioni sistematiche delle Linee Guida fonte, estendendo l'interrogazione delle banche dati fino al 2025 (le date specifiche per singolo quesito sono riportate nell'allegato 2 con le stringhe di ricerca).

Sono stati adottati i seguenti criteri di ricerca:

Una volta ottenuti gli studi, il gruppo di lavoro dei singoli PICO ha selezionato le migliori evidenze, partendo dalle revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCT). Se queste non sono disponibili, si passa a studi randomizzati controllati o a revisioni di studi osservazionali, seguendo la piramide delle evidenze.

In **Allegato 2(a,b,c,d)** si riportano le strategie di ricerca con data di interrogazione delle banche dati e il processo di selezione degli studi rilevanti (flow diagram).

4.6 L’Evidence to Decision (EtD) Framework

Il framework Evidence to Decision (EtD) è stato sviluppato per aiutare gruppi multidisciplinari e multiprofessionali a prendere decisioni informate nel campo delle raccomandazioni cliniche e decisioni relative al sistema sanitario e alla salute pubblica (4). Questi framework forniscono un approccio strutturato e trasparente, considerando criteri rilevanti, valutando le evidenze al fine di trarne conclusioni quali raccomandazioni. L’obiettivo è rendere i processi decisionali esplicativi e informati, assicurando che tutti i fattori importanti siano presi in considerazione.

Per ogni quesito clinico è stato sviluppato un documento, l’EtD framework, che garantisce che tutti i fattori critici siano considerati quando si traduce l’evidenza in raccomandazioni o decisioni. Questi fattori includono il bilancio tra benefici e rischi, la certezza delle prove, i valori e le preferenze dei pazienti, le implicazioni delle risorse, l’equità, l’accettabilità e la fattibilità di un intervento/programma di trattamento e cura.

Il framework EtD permette di

- Fornire un chiaro quesito clinico: Definire la questione sanitaria e specificare la popolazione, l’intervento, il comparatore e gli esiti (PICO).
- Valutare le prove: Valutare le prove disponibili per gli esiti critici, come l’entità degli effetti, la certezza delle prove e altri criteri rilevanti (ad esempio, valori e preferenze).
- Ponderare i criteri: Considerare altri fattori che potrebbero influenzare la decisione, tra cui l’uso delle risorse, la fattibilità, l’equità e l’accettabilità.
- Prendere la decisione: Sulla base delle prove e della valutazione di tutti i fattori, formulare una raccomandazione o una decisione trasparente.

Il framework EtD è progettato per incorporare sia prove quantitative che fattori contestuali per decisioni meglio informate. Questo approccio garantisce che le decisioni cliniche siano guidate da una solida base di evidenze e che siano bilanciate attentamente tra benefici e rischi.

In **Allegato 3** si riportano gli EtD per singolo PICO.

4.7 La formulazione delle raccomandazioni

Le raccomandazioni cliniche, formulate sulla base del framework P.I.C.O. (popolazione, intervento, confronto, outcome/esito), esprimono l'importanza clinica di un intervento/screening o percorso terapeutico. Secondo il metodo GRADE-ADOLOPMENT, le raccomandazioni possono essere:

Raccomandazione adottata: Se la raccomandazione è identica a quella della fonte di origine e non ci sono cambiamenti nei giudizi relativi all'EtD, allora la raccomandazione viene adottata.

Raccomandazione adattata: Se le evidenze differiscono a causa di un aggiornamento della fonte di evidenza o se la raccomandazione è stata modificata o è diversa (ad esempio, la popolazione è più ristretta o più ampia), la raccomandazione viene adattata.

Nuova raccomandazione: Se non esiste una raccomandazione in linee guida esistenti, è necessaria una nuova raccomandazione. In questo caso, viene seguito un processo completo di sviluppo della raccomandazione per garantire la qualità della linea guida di destinazione.

Forza delle raccomandazioni

Le raccomandazioni sono definite da forza e direzione in quattro categorie:

- **Forte a favore:** L'intervento rappresenta l'opzione terapeutica di prima scelta, poiché i benefici superano chiaramente i danni.
- **Condizionata a favore:** L'intervento può essere considerato, ma esistono alternative valide. È necessaria una discussione approfondita con il paziente riguardo ai valori espressi.
- **Condizionata contro:** L'intervento non dovrebbe essere la prima opzione terapeutica, ma potrebbe essere considerato in casi selezionati con il consenso del paziente, data l'incertezza sui benefici e sui danni.
- **Forte contro:** L'intervento non deve essere preso in considerazione, poiché i danni superano i benefici.

La forza della raccomandazione riflette la valutazione del bilancio tra benefici e effetti indesiderati nella popolazione specifica. Le raccomandazioni forti sono destinate a situazioni in cui vi è alta certezza sui benefici, mentre quelle condizionate vengono utilizzate in caso di incertezze sul rapporto rischio-beneficio. È essenziale considerare le condizioni individuali del paziente e le sue preferenze quando si formulano raccomandazioni condizionate.

In caso di assenza o limitata presenza di evidenze di qualità, è possibile emettere un **good practice statement**, a condizione che:

- Le raccomandazioni siano necessarie per la gestione clinica corrente
- L'ulteriore ricerca delle evidenze non giustifichi l'uso di risorse in questo momento
- L'implementazione del good practice statement produca un impatto netto positivo

- Esista evidenza indiretta che supporti tali raccomandazioni

Le raccomandazioni sono presentate insieme alle giustificazioni che la supportano, ad eventuali considerazioni su sottogruppi, oltre alla presenza di criteri per l'implementazione.

Le raccomandazioni sono accompagnate dalla qualità delle prove secondo il metodo GRADE. Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Le dimensioni che influenzano la qualità delle prove sono:

- Rischio di bias degli studi inclusi (*Limitation of the study design*)
- Precisione delle stime (*Inprecision*)
- Diretta applicabilità delle evidenze (*Indirectness*)
- Coerenza dei risultati tra gli studi (*Inconsistency*)
- Limitazioni nella pubblicazione dei dati (*Publication bias*)

A seconda dell'aumento (upgrading) o diminuzione (downgrading) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, le prove sono così interpretate:

- **Qualità delle prove alta:** Alto grado di confidenza nei risultati. È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
- **Qualità delle prove moderata:** Discreto grado di confidenza nei risultati. È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente.
- **Qualità delle prove bassa:** Risultati sono poco credibili. La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato.
- **Qualità delle prove molto bassa:** I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato.

Il giudizio complessivo di qualità delle prove che accompagna una raccomandazione è formulato considerando soltanto gli outcome critici per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito.

4.8 Conflitti di interesse

Tutti i membri dei Gruppi di Lavoro sono tenuti a dichiarare eventuali interessi al momento dell'accettazione all'incarico di membro del panel di esperti o del gruppo di lavoro, al fine di consentire una valutazione del conflitto di interessi (Allegato 4).

Viene fornita una dichiarazione sui potenziali conflitti di interesse di ciascun membro del panel. In assenza di conflitti, sarà indicato “Nessun conflitto dichiarato”.

4.9 Allegati

Allegato 1. Prioritizzazione outcome per singolo quesito

Allegato 2. Flow-diagram della ricerca bibliografica e stringhe di ricerca

Allegato 3. Evidence to decision (EtD) framework per singolo quesito

Allegato 4. Modulo conflitti di interesse dei singoli partecipanti

Bibliografia

1. CNEC. Istituto Superiore di Sanità. Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Versione 1.3.2 aprile 2019. 2019.
2. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Mustafa RA, Manja V, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol.* 2017;81:101-10.
3. Schunemann HJ, Best D, Vist G, Oxman AD, Group GW. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ.* 2003;169(7):677-80.
4. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ.* 2016;353:i2016.
5. Darzi A, Abou-Jaoude EA, Agarwal A, Lakis C, Wiercioch W, Santesso N, et al. A methodological survey identified eight proposed frameworks for the adaptation of health related guidelines. *J Clin Epidemiol.* 2017;86:3-10.
6. Schünemann H, Brožek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook .
7. Klugar M, Lotfi T, Darzi AJ, Reinap M, Klugarová J, Kantorová L, et al. GRADE guidance 39: using GRADE-ADOLPMENT to adopt, adapt or create contextualized recommendations from source guidelines and evidence syntheses. *J Clin Epidemiol.* 2024;174:111494.

CAPITOLO 5. Executive summary

5.1 Area diabete gestazionale

Raccomandazione	Forza della raccomandazione	Livello di evidenza/qualità delle prove
Nelle donne in gravidanza con fattori di rischio maggiori per diabete gestazionale, si suggerisce lo screening precoce con OGTT con 75 g di glucosio tra 16-18 settimane di gestazione, da ripetere a 24-28 settimane in caso di negatività, con lo scopo di intraprendere una terapia precoce ove indicato e di migliorare gli esiti della gravidanza	Condizionata a favore	Moderato
Nelle donne in gravidanza con fattori di rischio per diabete gestazionale si suggerisce la supplementazione con inositolo allo scopo di ridurre l'incidenza di diabete gestazionale e di migliorare gli esiti della gravidanza	Condizionata a favore	Molto bassa
Nelle donne in gravidanza con diagnosi di diabete gestazionale è suggerita la supplementazione con inositolo allo scopo di migliorare gli esiti della gravidanza	Condizionata a favore	Molto bassa
Nelle donne con fattori di rischio maggiori per diabete gestazionale, si suggerisce di incoraggiare un cambiamento dello stile di vita (dietoterapia e attività fisica) per ridurre il rischio di Diabete Gestazionale e migliorare esiti materni e neonatali	Condizionata a favore	Bassa
Nelle donne con diabete gestazionale si suggerisce di eseguire un monitoraggio longitudinale della crescita fetale durante il III trimestre di gravidanza che preveda l'esecuzione di almeno una ecografia precoce (28-32 settimane) e una tardiva (35-37 settimane)	Condizionata a favore	Molto bassa
Nelle pazienti affette da diabete mellito gestazionale si raccomanda la valutazione cardiotocografica (CTG) ante-partum come segue: <ul style="list-style-type: none"> Le donne con Diabete Gestazionale in terapia dietetica e in assenza di altre comorbidità non dovrebbero essere sottoposte a monitoraggi CTG aggiuntivi rispetto allo standard of care. Un monitoraggio CTG a partire da 36⁺0 settimane di gestazione con cadenza almeno settimanale dovrebbe essere offerto alle donne in terapia farmacologica (es. insulina, metformina, altri ipoglicemizzanti orali) e a quelle in dietoterapia che presentino almeno uno tra i fattori di rischio addizionali 	Good Practice Statement	
Nelle donne con diabete gestazionale in terapia dietetica e con buon compenso glicemico , si suggerisce di proporre l'induzione del travaglio non prima di 39⁺0 e non oltre 40⁺6 settimane gestazionali. (Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, qualità delle prove molto bassa)	Condizionata a favore	Molto bassa

<p>Nelle donne con diabete gestazionale in terapia farmacologica si suggerisce di proporre l'induzione del travaglio non prima di 39^{+0} e non oltre 39^{+6} settimane gestazionali (<i>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, qualità delle prove molto bassa</i>).</p> <p>Nelle donne in terapia farmacologica con scarso compenso glicemico l'induzione del travaglio di parto dovrebbe essere considerata anche ad epoca gestazionale $<39^{+0}$ e non $<37^{+0}$, sebbene non ci siano chiare evidenze. L'induzione ad epoca gestazionale $<37^{+0}$ dovrebbe essere riservata solo alle pazienti con grave scompenso glicemico e/o con anomali test antenatali. (<i>Good Practice Statement</i>).</p>	Condizionata a favore Good Practice Statement	Molto bassa
<p>Nelle donne a termine con diabete gestazionale e feto con peso stimato maggiore di 4500 g si suggerisce l'espletamento del parto mediante Taglio Cesareo programmato rispetto al management ostetrico standard</p>	Condizionata a favore	Molto bassa
<p>Nella popolazione di donne con diabete gestazionale si suggerisce l'esecuzione di una OGTT a partire da un mese (o 4 settimane) ed entro 6 mesi dal parto.</p>	Condizionata a favore	Moderata

5.2 Area disordini ipertensivi della gravidanza

Raccomandazione	Forza della raccomandazione	Livello di evidenza/qualità delle prove
Nelle donne in gravidanza ad alto rischio di disordini ipertensivi si raccomanda la terapia profilattica con aspirina a basse dosi	Forte a favore	Moderata
Nelle donne ad alto rischio di disordini ipertensivi con controindicazione all'utilizzo di aspirina a basse dosi l'utilizzo di eparina a basso peso molecolare (LMWH) può essere considerato	Condizionata a favore	Molto bassa
Nelle donne anamnesi di complicanze ostetriche severe (es. morte endouterina) legate ad insufficienza placentare l'associazione di aspirina a basse dosi ed eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche può essere considerato	Good Practice Statement	
Il trattamento dell'ipertensione è raccomandato anche nelle donne con forme non severe (valori di pressione sistolica >140 e <160 mmHg e/o valori di diastolica >90 e <110 mmHg)	Forte a favore	Moderata
Nelle donne con disordine ipertensivo della gravidanza ad alto rischio di eclampsia (presenza di ipertensione severa, segni e sintomi neurologici) si raccomanda l'utilizzo del Solfato di Magnesio per la prevenzione dell'attacco eclamptico	Forte a favore	Moderata
Nelle pazienti con eclampsia al fine di migliorare l'esito materno-fetale, si dovrebbe osservare la	Good Practice Statement	

sequenza stabilizzazione-trattamento dell'ipertensione-espletamento del parto		
Nelle donne con sindrome HELLP, si suggerisce di non somministrare la terapia steroidea in quanto, sebbene il suo utilizzo possa associarsi ad un transitorio miglioramento degli indici ematici, il suo impatto su esiti clinici maggiori sembra essere irrilevante	Condizionata contro	Moderata
Nelle donne con gravidanza complicata da ipertensione cronica , si suggerisce di programmare il parto tra 37^{+0} e 39^{+6} settimane di gestazione. In questo intervallo temporale, la decisione temporale sul timing del parto (tra 37^{+0} e 38^{+6} versus 38^{+0} e 39^{+6}) dovrebbe essere individualizzata tenendo conto della storia ostetrica e clinica della paziente (es. parità, controllo pressorio, tipo di terapia) e accompagnata da un adeguato counselling	Condizionata a favore	Molto bassa
Nelle donne con ipertensione gestazionale l'espletamento del parto è raccomandato a partire da 38^{+0} ed entro 39^{+6} settimane di gestazione	Forte a favore	Moderata
L'espletamento del parto nelle donne con ipertensione gestazionale ad epoca $<38^{+0}$ non è suggerito e il rapporto rischio/beneficio al di sotto di questa settimana andrebbe valutato caso per caso	Condizionata contro	Molto bassa
Nelle donne con preeclampsia senza criteri di compromissione materna e/o fetale è suggerita la condotta di attesa fino a 37 settimane.	Condizionata a favore	Moderata
Nelle donne con preeclampsia che presentino almeno un criterio di compromissione materna e/o fetale l'espletamento del parto dovrebbe essere preso in considerazione a qualsiasi epoca gestazionale sulla base dei segni di compromissione materni e/o fetal manifestati	Good Practice Statement	
Nelle donne con pregressi disordini ipertensivi in gravidanza, si suggerisce un follow-up a breve e a lungo termine al fine di identificare precocemente problematiche cardiovascolari e renali e programmare interventi precoci	Condizionata a favore	Molto bassa
Nelle donne con disordini ipertensivi della gravidanza la valutazione emodinamica mediante metodica non invasiva o mediante ecocardiografia dovrebbe essere offerta limitatamente ai contesti clinici di riferimento laddove i dispositivi siano disponibili ed in presenza di operatori che abbiano ricevuto un adeguato training nell'esecuzione e nell'interpretazione dei risultati	Good Practice statement	
Nelle donne con gravidanza complicata da disordini ipertensivi, l'utilizzo della valutazione emodinamica per guidare la scelta della terapia antipertensiva dovrebbe essere considerato limitatamente ai contesti clinici di riferimento	Good practice Statement	

laddove i dispositivi siano disponibili ed in presenza di operatori che abbiano ricevuto un adeguato training nell'esecuzione e nell'interpretazione dei risultati		
Come buona pratica clinica, laddove non sia disponibile una valutazione emodinamica, si suggerisce di considerare l'utilizzo del rapporto Pressione Arteriosa Media/Frequenza Cardiaca (PAM/FC) per la scelta della terapia antipertensiva	Good practice Statement	
Nei contesti dove sia disponibile l'uso di un test validato per il dosaggio dei biomarcatori , si suggerisce il dosaggio dello sFlt-1 e del PIGF con la sola finalità di escludere (rule-out) lo sviluppo di preeclampsia entro 1-4 settimane in donne con un sospetto clinico di tale complicanza	Condizionata a favore	Molto bassa

5.3 Area restrizione di crescita fetale

Raccomandazione	Forza della raccomandazione	Livello di evidenza/qualità delle prove
Nelle donne con feto a rischio di restrizione di crescita intrauterina (FGR), si suggerisce l'utilizzo a fini diagnostici di criteri biometrici e Doppler velocimetrici al lo scopo di migliorare gli esiti materni, feto-neonatali e infantili	Condizionata a favore	Bassa
Nelle donne con diagnosi di restrizione della crescita fetale di epoca gestazionale $<34^{+0}$ settimane, si suggerisce l'esecuzione di profilassi corticosteroidea nel caso in cui si prospetti la necessità di espletare il parto in epoca gestazionale $<34^{+0}$ ed entro sette giorni dalla somministrazione dell'intervento	Condizionata a favore	Bassa
Nelle donne con diagnosi di restrizione di crescita fetale in cui vi sia l'indicazione all'espletamento del parto il ricorso al taglio cesareo dovrebbe essere considerato nei feti con variabilità a breve termine (short-term-variability, STV) anomala alla CTG computerizzata e/o alterazioni del flusso telediastolico nel dotto venoso (onda "a" azzerata o invertita) e/o flusso diastolico in arteria ombelicale assente o invertito.	Good Practice Statement	
Nelle donne con gravidanza complicata da restrizione della	Good Practice Statement	

crescita fetale <34 settimane si raccomanda l'invio presso centri di riferimento con la finalità di ottimizzare il monitoraggio, il ricovero e la gestione		
Nelle pazienti con diagnosi di restrizione della crescita fetale precoce (<32 settimane), si suggerisce l'esecuzione di amniocentesi diagnostica	Condizionata a favore	Moderata
Nelle donne con feto affetto da restrizione di crescita intrauterina si suggerisce si suggerisce l'utilizzo della cardiotocografia computerizzata rispetto a quella convenzionale laddove disponibile	Condizionata a favore	Moderata
Nelle donne a rischio di restrizione di crescita fetale e basso peso alla nascita si raccomanda l'utilizzo della terapia profilattica con aspirina a basse dosi (150 mg) da iniziare ad epoca gestazionale <16 settimane	Forte a favore	Moderata

5.4 Parto pretermine

Raccomandazione	Forza della raccomandazione	Livello di evidenza/qualità delle prove
Nelle donne con pregresso parto pretermine spontaneo, la valutazione ecografica della lunghezza della cervice uterina dovrebbe essere offerta tra 16 ⁺⁰ e 23 ⁺⁶ settimane di gravidanza	Condizionata a favore	Bassa
Nelle donne ad alto rischio di parto pretermine per riscontro ecografico di raccorciamento cervicale la somministrazione di progesterone vaginale è raccomandata per la prevenzione del parto pretermine	Forte a favore	Moderata
Nelle donne ad alto rischio di parto pretermine per anamnesi ostetrica (pregresso parto <37 settimane), la somministrazione di progesterone vaginale è suggerita al fine di ridurre il rischio di ricorrenza	Condizionata a favore	Bassa

Nelle donne sottoposte a cerchiaggio cervicale per raccorciamento cervicale si raccomanda la prosecuzione della supplementazione di progesterone vaginale	Forte a favore	Moderata
Nelle donne con pessario non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare o suggerire l'associazione con progesterone	Neutra	
Nelle donne che presentano segni e sintomi di parto pretermine a membrane integre, non è suggerito l'utilizzo di test biochimici (fibronectina, PAMG1 o IGFB-1 o simili) in aggiunta alla valutazione ecografica della cervice uterina al fine di migliorare gli esiti perinatali	Condizionata contro	Bassa
Nelle donne con membrane integre o rotte ricoverate per minaccia di parto pretermine non dovrebbero essere routinariamente eseguiti esami culturali cervico-vaginali oltre quelli già previsti per lo screening (es. Streptococco beta-Emolitico)	Good Practice Statement	
Nelle donne ricoverate con minaccia di parto pretermine e membrane rotte la somministrazione di una profilassi antibiotica che includa la copertura per Streptococco beta-Emolitico è raccomandata	Forte a favore	Alta
Nelle donne con membrane integre e minaccia di parto pretermine , la somministrazione di una profilassi antibiotica non è raccomandata in assenza di altre indicazioni (es. prevenzione della trasmissione verticale di Streptococco Beta Emolitico)	Forte contro	Moderata
Nelle donne con minaccia di parto pretermine tra 24^{+0} e 33^{+6} è raccomandata la terapia tocolitica al fine di migliorare gli outcome perinatali e in assenza di controindicazioni (distacco di placenta, infusione intra-amniotica)	Forte a favore	Moderata
Nelle donne con rischio di parto pretermine spontaneo o iatrogeno tra 24^{+0} e 33^{+6} per le quali si preveda un parto entro 7 giorni, è raccomandata la somministrazione di corticosteroidi	Forte a favore	Moderata

Nelle donne che si trovano nella condizione di reiterato rischio di parto pretermine, la ripetizione di un secondo ciclo di corticosteroide è raccomandata solo se: <ul style="list-style-type: none"> - siano trascorsi almeno 1-2 settimane dalla prima somministrazione - si sia in presenza di un rischio di parto imminente (entro 7 giorni) - l'epoca gestazionale sia $<34^{+0}$ 	Forte a favore	Moderata
Nelle donne con parto pretermine imminente a membrane integre o rotte ad un'epoca gestazionale inferiore a 32-34 settimane si raccomanda il trattamento con solfato di magnesio	Forte a favore	Moderata
Nelle donne con parto pretermine imminente e feto in presentazione cefalica il Taglio Cesareo di routine non è suggerito rispetto al parto vaginale, al fine di migliorare gli esiti perinatali e materni	Condizionata contro	Molto bassa

6.1 AREA DIABETE GESTAZIONALE

QUESITO 1: NELLE DONNE IN GRAVIDANZA CON FATTORI DI RISCHIO MAGGIORI PER DIABETE GESTAZIONALE MELLITO, È EFFICACE ESEGUIRE UNO SCREENING PRECOCE (16-18 SETTIMANE) RISPETTO A UNO SCREENING A 24-28 SETTIMANE PER MIGLIORARE ESITI MATERNI E NEONATALI?

Raccomandazione

Nelle donne in gravidanza con fattori di rischio maggiori per diabete gestazionale (Box 1), si suggerisce lo screening precoce con OGTT con 75 g di glucosio tra 16-18 settimane di gestazione, da ripetere a 24-28 settimane in caso di negatività, con lo scopo di intraprendere una terapia precoce ove indicato e di migliorare gli esiti della gravidanza (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove moderata*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle donne con fattori di rischio elevato per diabete mellito gestazionale (GDM), lo screening precoce mediante test da carico orale di glucosio (OGTT) tra la 16^a e la 18^a settimana, rispetto a quello standard a 24–28 settimane, è stato proposto per anticipare la diagnosi e ridurre il rischio di complicanze materno-fetali (McLaren et al., 2022; Simmons et al., 2023). Le evidenze di qualità moderata derivanti da studi randomizzati e metanalisi indicano che lo screening precoce può **ridurre gli esiti neonatali avversi compositi**, in particolare quando è seguito da trattamento tempestivo (Simmons et al., 2023; Simmons et al., 2024). Tuttavia, non sono emerse differenze significative nell’incidenza di macrosomia, taglio cesareo non elettivo o disturbi ipertensivi della gravidanza (McLaren et al., 2022).

Alcuni dati suggeriscono un **possibile incremento di neonati piccoli per età gestazionale (SGA)** tra le donne con alterazioni glicemiche lievi trattate precocemente, suggerendo che il beneficio maggiore dello screening anticipato si concentri nelle donne con valori glicemici più elevati o fattori di rischio multipli (US Preventive Services Task Force, 2021).

Lo screening precoce permette un trattamento anticipato, con potenziale riduzione delle complicanze neonatali e miglioramento della gestione glicemica materna (Simmons et al., 2023; ISS, 2010). Inoltre, **consente un counseling precoce su dieta, attività fisica e monitoraggio metabolico**.

L’inizio anticipato del trattamento in donne con alterazioni lievi può determinare un aumento del rischio di SGA e una possibile eccessiva medicalizzazione della gravidanza (McLaren et al., 2022; US Preventive Services Task Force, 2021).

L’esecuzione dell’OGTT nel secondo trimestre anticipato è fattibile nei contesti assistenziali dotati di laboratorio, con buona accettabilità da parte delle pazienti, soprattutto nei percorsi già indirizzati a gravidanze a rischio (ISS, 2010).

L’applicazione dello screening precoce comporta un incremento dei costi legati ai test ripetuti, ma tali costi possono essere compensati dalla riduzione degli esiti neonatali avversi nelle popolazioni ad alto rischio (US Preventive Services Task Force, 2021).

Il bilancio complessivo degli effetti appare tendenzialmente **favorevole allo screening precoce nelle donne con fattori di rischio maggiori e con valori glicemici elevati**, mentre rimane incerta l’utilità di tale approccio nelle forme lievi. Le evidenze supportano una raccomandazione condizionata a favore dello screening anticipato in questo gruppo di popolazione (Simmons et al., 2023; McLaren et al., 2022).

Box 1. Fattori di rischio per diabete gestazionale (GDM)

- BMI pregravidico $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$
- Pregresso diabete gestazionale
- Glicemia a digiuno I trimestre 100-125 mg/dL (5.6-6.9 mmol/L)

Outcome	Rischio con screening standard	Rischio con screening precoce	Effetto relativo (95% CI)	N. partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
Outcome neonatale avverso composito	30.5%	24.9%	RD -5.6% (95% CI – 10.1 a – 1.2)	802 donne (1 RCT)	●●●○ Moderata	Screening e trattamento precoce riducono leggermente gli esiti neonatali avversi.
Macrosomia >4500 g	~ simile nei gruppi	Nessuna differenza significativa	ND	1 RCT	●●○○ Bassa	Evidenze limitate, nessuna differenza osservata.
Distocia di spalla	–	–	ND	Nessuno studio	–	Nessuna evidenza disponibile.
Disturbi ipertensivi in gravidanza	9.9%	10.6%	MD +0.7% (95% CI – 1.6 a +2.9)	750 donne	●●○○ Bassa	Nessuna differenza significativa.
Taglio cesareo non elettivo	–	–	ND	Nessuno studio	–	Nessuna evidenza disponibile.
Donne trattate con insulina	–	–	ND	Nessuno studio	–	Nessuna evidenza disponibile.
Rischio di neonati con peso <10° percentile	7.4% (valori glicemici bassi)	12.9% (valori glicemici alti)	RR 1.75 (95% CI 1.05–2.92)	Sottogruppo	●●○○ Bassa	Potenziale aumento di SGA nelle donne con valori glicemici solo moderatamente elevati.

RD= Risk Difference; MD=Mean Difference; RR= Relative Risk; ND=Non Determinabile ; RCT: Randomized Controlled Trial

Bibliografia:

1. Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert E, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Enticott J, Cheung NW; TOBOGM Research Group. Treatment of Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed Early in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2023;388(23):2132–2144.
2. Simmons D, Immanuel J, Hague WM, Teede H, Nolan CJ, Peek MJ, Flack JR, McLean M, Wong V, Hibbert EJ, Kautzky-Willer A, Harreiter J, Backman H, Gianatti E, Sweeting A, Mohan V, Cheung NW; TOBOGM Research Group. Perinatal Outcomes in Early and Late Gestational Diabetes Mellitus After Treatment From 24–28 Weeks' Gestation: A TOBOGM Secondary Analysis. *Diabetes Care*. 2024;47(12):2093–2101.
3. McLaren RA Jr, Ruymann KR, Ramos GA, Osmundson SS, Jauk V, Berghella V. Early screening for gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(6):100737.
4. US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021;326(6):531–538.
5. Istituto Superiore di Sanità (ISS). *Gravidanza fisiologica. Linea guida 20*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/materno/pdf/LG_Gravidanza.pdf

QUESITO 2: NELLE DONNE IN GRAVIDANZA CON FATTORI DI RISCHIO MAGGIORI PER DIABETE GESTAZIONALE È EFFICACE OFFRIRE INOSITOLO RISPETTO AL MANAGEMENT OSTETRICO STANDARD PER RIDURRE IL RISCHIO DI DIABETE GESTAZIONALE E MIGLIORARE ESITI MATERNI E NEONATALI?

QUESITO 3: NELLE DONNE IN GRAVIDANZA CON DIAGNOSI DI GDM, È EFFICACE OFFRIRE INSULINO-SENSIBILIZZANTI (MYO-INOSITOLO) IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA DIETETICA E ALL'ATTIVITÀ FISICA PER MIGLIORARE ESITI MATERNI E NEONATALI?

Raccomandazione

Quesito 2. Nelle donne in gravidanza con fattori di rischio per diabete gestazionale (Box 1) si suggerisce la supplementazione con inositololo allo scopo di ridurre l'incidenza di diabete gestazionale e di migliorare gli esiti della gravidanza. (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove molto bassa*)

Quesito 3. Nelle donne in gravidanza con diagnosi di diabete gestazionale è suggerita la supplementazione con inositololo allo scopo di migliorare gli esiti della gravidanza
(*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove molto bassa*)

Box 2. Inositololo: dosaggi e isoforme

La maggior parte degli studi disponibili ha analizzato l'efficacia della somministrazione di **2-4 g al giorno di myo-inositololo**.

Una quantità minore di studi è invece disponibile per la somministrazione di D-chiro-inositololo, e della associazione di mio-inositololo + D-chiro-inositololo. La metanalisi di Vitagliano et al. (2018) ha confrontato l'efficacia di vari regimi di somministrazione in donne con fattori di rischio per GDM evidenziando una maggiore efficacia nella prevenzione del GDM con un regime giornaliero di 4 g di myo-inositololo. Un successivo studio randomizzato di Celentano et al. (2020) ha dimostrato che nelle donne con GDM la somministrazione di myo-inositololo rispetto alle altre isoforme o alla loro associazione si associa ad un miglioramento degli esiti ostetrici.

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Quesito 2 – Donne con fattori di rischio per GDM (prevenzione)

L'integrazione di inositololo, in particolare nella forma di *myo-inositololo*, è stata proposta come intervento preventivo nelle donne con fattori di rischio elevato per diabete gestazionale (Vitagliano et al., 2019; Motuhifonua et al., 2023).

L'obiettivo è **ridurre l'incidenza del GDM e migliorare gli esiti materni e neonatali** attraverso un effetto insulino-sensibilizzante e un miglioramento della risposta metabolica alla gravidanza (Greff et al., 2023). Le evidenze disponibili, provenienti principalmente da studi randomizzati condotti in Europa, indicano una tendenza favorevole alla riduzione del rischio di GDM rispetto alla gestione standard (Li & Shi, 2024; Kulshrestha et al., 2021).

La supplementazione con *myo-inositololo* è associata a un **miglior controllo metabolico e a una minore necessità di terapia insulinica**. Alcuni studi suggeriscono inoltre un **possibile beneficio nella riduzione dei disturbi ipertensivi e del parto pretermine** (Celentano et al., 2020). Tuttavia, i risultati devono essere interpretati con cautela a causa della variabilità dei protocolli e delle dimensioni ridotte dei campioni analizzati (Motuhifonua et al., 2023). L'inositololo mostra un potenziale effetto preventivo sullo sviluppo del GDM e può contribuire a ridurre il rischio di disturbi ipertensivi e la necessità di terapia insulinica (Vitagliano et al., 2019; Greff et al., 2023).

Non sono stati osservati effetti avversi gravi. Gli effetti indesiderati riportati, principalmente di tipo gastrointestinale, risultano rari e di lieve entità (Li & Shi, 2024). Non sono emerse evidenze di rischi per il feto, e il passaggio transplacentare dell'inositololo è minimo e non clinicamente rilevante (Chen et al., 2024). La supplementazione con *myo-inositololo* è ben tollerata e di facile somministrazione orale. L'accettabilità da parte delle pazienti è elevata, soprattutto per l'assenza di effetti collaterali significativi e la semplicità di integrazione nei protocolli prenatali (Kulshrestha et al., 2021). L'intervento è a basso costo e facilmente implementabile nei percorsi assistenziali. La disponibilità dei prodotti commerciali e l'assenza di necessità di monitoraggio specifico rendono l'approccio sostenibile e scalabile (Motuhifonua et al., 2023).

Il bilancio complessivo degli effetti è tendenzialmente favorevole all'integrazione con *myo-inositololo* nelle donne a rischio di GDM, considerando l'elevata tollerabilità, la sicurezza e il potenziale beneficio preventivo, sebbene la qualità delle prove sia complessivamente bassa (Li & Shi, 2024; Vitagliano et al., 2019).

Quesito 3 – Donne con diagnosi di GDM (trattamento)

Le evidenze, pur limitate, suggeriscono che l'integrazione di *myo-inositol* possa migliorare il profilo glicemico e ridurre il ricorso all'insulina in un sottogruppo di pazienti con GDM (Greff et al., 2023; Motuhifonua et al., 2023). Alcuni studi hanno inoltre riportato una **riduzione del rischio di ipoglicemia neonatale e di ammissione in terapia intensiva** (Chen et al., 2024; Li & Shi, 2024).

Non sono state osservate **differenze significative in termini di incremento ponderale materno o incidenza di macrosomia fetale** (Vitagliano et al., 2019). L'aggiunta di *myo-inositol* può contribuire a **migliorare il controllo glicemico materno e a ridurre la necessità di trattamento insulinico**, con potenziale beneficio anche su specifici esiti neonatali (Celentano et al., 2020; Greff et al., 2023).

L'integrazione è ben tollerata e non sono stati riportati eventi avversi significativi. Gli effetti indesiderati minori, come disturbi gastrointestinali, sono rari e reversibili (Li & Shi, 2024). La supplementazione è facilmente implementabile e ben accettata dalle pazienti, grazie alla modalità di assunzione orale e al profilo di sicurezza elevato (Motuhifonua et al., 2023).

I costi sono contenuti e proporzionati ai potenziali benefici, con minimo impatto organizzativo sui percorsi assistenziali esistenti (Greff et al., 2023).

Le evidenze disponibili, pur di qualità bassa, indicano che l'integrazione con *myo-inositol* può rappresentare un intervento aggiuntivo promettente nel trattamento del GDM. Il profilo di sicurezza elevato e la riduzione del fabbisogno insulinico rendono l'uso clinico plausibile, in attesa di ulteriori studi di conferma (Li & Shi, 2024; Chen et al., 2024).

Quesito 2. Inositolo nella prevenzione del diabete gestazionale

Outcome	Trattamento Standard	Inositolo	Effetto relativo (95% CI)	Differenza assoluta stimata	N. partecipanti (studi)	Qualità evidenze (GRADE)
Incidenza di Diabete Gestazionale	33%	13%	OR 0.40 (0.24–0.67)	-200 per 1000	1319 (7 RCT)	●○○○ Molto bassa/ ●●○○ Bassa
Incremento ponderale	11.2 kg	10.9 kg	MD -0.25 (-1.26, 0.76)	Trascurabile	831	●○○○ Molto bassa
Macrosomia fetale	38/1000	21–28/1000	OR 0.56 (0.18–1.73)	-17 per 1000	1361	●○○○ Molto bassa
Distocia di spalla	15/1000	9/1000	OR 0.57 (0.12–2.79)	-6 per 1000	1361	●○○○ Molto bassa
Outcome perinatale (parto pretermine)	100/1000	35–41/1000	OR 0.35 (0.18–0.69)	-59 per 1000	1361	●●●○ Moderata/ ●○○○ Molto bassa
Trattamento con insulina	120/1000	54/1000	RR 0.45 (0.28–0.73)	-66 per 1000	1361	●●○○ Bassa
Disturbi ipertensivi	80/1000	30/1000	OR 0.37 (0.18–0.75)	-50 per 1000	1319	●●○○ Bassa
Taglio cesareo non elettivo	220/1000	176–198/1000	OR 0.80 (0.62–1.03)	-24 per 1000	1361	●○○○ Molto bassa

Quesito 3. Inositolo nel trattamento delle donne con diabete gestazionale

Outcome	Trattamento Standard	Inositolo	Effetto relativo (95% CI)	Differenza assoluta stimata	N. partecipanti (o n° studi)	Qualità evidenze (GRADE)
Incremento ponderale	11.5 kg	10.2–11.5 kg	MD -1.34 (-3.30, 0.62)	Incertezza	321	●○○○ Molto bassa
Macrosomia fetale	50/1000	50/1000	Nessun effetto significativo	–	1 RCT	●○○○ Molto bassa
Outcome perinatale (ipoglicemia, TIN)	100/1000	10–88/1000	OR 0.10 (0.01–0.88)	-90 per 1000	172	●○○○ Molto bassa
Trattamento con insulina	300/1000	72/1000	OR 0.24 (0.11–0.52)	-228 per 1000	2 RCT	●○○○ Bassa
Taglio cesareo non elettivo	200/1000	182/1000	OR 0.91 (0.46–1.81)	-18 per 1000	3 RCT	●○○○ Molto bassa

OR: Odd ratio; RR: Relative Risk; RCT: Randomized Controlled Trial; MD: Mean difference; TIN: Terapia Intensiva Neonatale

Bibliografia

1. Li C, Shi H. Effect of myo-inositol supplementation on prevention and management of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2024;309(5):1959–1969.
2. Chen H, Zhao W, Zhang M, et al. Myo-inositol in gestational diabetes: effects on glycemic control and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2228450.
3. Greff D, Peixoto LG, Simões F, et al. Inositol supplementation during pregnancy: metabolic and obstetric effects. *Nutrients.* 2023;15(19):4224.
4. Motuhifonua SK, Dowswell T, Crowther CA, et al. Inositol for prevention and treatment of gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2):CD011507.
5. Kulshrestha V, Agarwal S, Sharma R, et al. Myo-inositol supplementation and risk reduction of gestational diabetes: randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;260:42–47.
6. Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(1):55–68.
7. Celentano C, Matarrelli B, Pavone G, et al. The effect of myo-inositol supplementation on pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(5):743–751.

QUESITO 4: NELLE DONNE CON FATTORI DI RISCHIO MAGGIORI PER DIABETE GESTAZIONALE È EFFICACE INCORAGGIARE UN CAMBIAMENTO DELLO STILE DI VITA (DIETOTERAPIA E ATTIVITÀ FISICA) PER RIDURRE IL RISCHIO DI DIABETE GESTAZIONALE E MIGLIORARE ESITI MATERNI E NEONATALI?

Raccomandazione

Nelle donne con fattori di rischio maggiori per diabete gestazionale (Box 1), si suggerisce di incoraggiare un cambiamento dello stile di vita (dietoterapia e attività fisica) per ridurre il rischio di Diabete Gestazionale e migliorare esiti materni e neonatali (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove bassa*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle donne con fattori di rischio maggiori per diabete gestazionale, gli interventi basati sulla modifica dello stile di vita — comprendenti la dietoterapia e l'attività fisica — costituiscono una **strategia preventiva fondamentale per ridurre il rischio di GDM e migliorare gli esiti ostetrici e neonatali** (Cantor et al., 2021; Bernardo et al., 2023). Tali programmi si inseriscono nei percorsi di promozione della salute materno-fetale e rappresentano un pilastro della prevenzione primaria del GDM, soprattutto nelle donne con obesità, sovrappeso o familiarità per diabete (Kuang et al., 2023). Le revisioni sistematiche e le metanalisi più recenti hanno dimostrato che interventi strutturati di modifica dello stile di vita riducono significativamente il **rischio di sviluppare GDM rispetto alla sola assistenza standard** (Deng et al., 2023; Bernardo et al., 2023). I programmi che combinano dieta bilanciata e attività fisica supervisionata sono risultati più efficaci rispetto a interventi non strutturati o limitati a un solo componente (Behnam et al., 2022; Wu et al., 2022).

Le evidenze indicano inoltre che una dieta a basso indice glicemico contribuisce alla **riduzione del rischio di parto pretermine e di macrosomia, e favorisce un incremento ponderale materno ottimale** (Kuang et al., 2023).

Nel complesso, gli interventi comportamentali non hanno mostrato effetti negativi sul benessere psicologico materno, né un aumento del rischio di eventi avversi neonatali (Cantor et al., 2021). L'attuazione di programmi strutturati di dietoterapia e attività fisica determina una riduzione dell'incidenza di GDM e di macrosomia fetale, un miglioramento del controllo metabolico e una diminuzione della necessità di terapia insulinica (Bernardo et al., 2023; Deng et al., 2023). Tali interventi hanno inoltre effetti benefici sul benessere materno e sul peso gestazionale. Gli effetti indesiderati associati agli interventi sullo stile di vita sono minimi o assenti. Non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati alla dieta o all'attività fisica in gravidanza (Wu et al., 2022; Kuang et al., 2023).

Gli interventi sono facilmente implementabili nei percorsi assistenziali e hanno un'alta accettabilità tra le gestanti. I programmi supervisionati, anche di breve durata, risultano ben tollerati e sostenibili dal punto di vista organizzativo (Behnam et al., 2022). I costi associati sono contenuti e proporzionati ai benefici, in quanto la riduzione delle complicanze ostetriche e metaboliche determina un risparmio clinico e gestionale complessivo (Cantor et al., 2021).

Il bilancio complessivo degli effetti è favorevole agli interventi di modifica dello stile di vita nelle donne con fattori di rischio per GDM. La certezza complessiva delle prove è moderata, ma l'equilibrio tra benefici e rischi supporta la raccomandazione di incoraggiare la dietoterapia e l'attività fisica regolare, in linea con le strategie di prevenzione primaria del diabete gestazionale (Bernardo et al., 2023; Deng et al., 2023).

Outcome	Effetto relativo (95% CI)	N. partecipanti (studi)	Qualità evidenze (GRADE)
Incidenza di Diabete Gestazionale	RR 0.87 (0.79–0.95)	43 RCT (~16.000)	●●●○ Moderata
Necessità di terapia con insulina	Non riportato	-	-
Incremento ponderale	MD -1 kg (-1.8; -0.6)	≥20 RCT	●●●○ Moderata
Macrosomia fetale	OR 0.78 (0.68–0.89)	≥21 RCT	●●●○ Moderata
Distocia di spalla	Nessuna differenza	-	-
Disturbi ipertensivi della gravidanza	RR 0.86 (0.54–1.36)	3–9 RCT	●●○○ Bassa
Outcome perinatale avverso	Nessuna differenza (es. asfissia neonatale)	3 RCT (~1790)	●●○○ Bassa
Parto pretermine	RR 0.55 (0.35–0.88) (dieta basso IG)	5 RCT	●●●○ Moderata
Taglio cesareo non elettivo	OR 0.92 (0.83–1.01)	≥20 RCT	●●●○ Moderata

RCT: Randomized Controlled Trial; RR: Relative Risk; OR: Odd Ratio; MD: Mean Difference

Bibliografia

1. Cantor AG, Jungbauer RM, McDonagh MS, Blazina I, Bourdreaux K, Zakher B, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021;325(20):2094–2109.
2. Kuang J, Huang W, Qiu X, Liu J, Zhang X, Yu Y, et al. Lifestyle intervention for preventing gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e34804.
3. Deng Y, Chen H, Lin Q, Wang Y, Zhao Y, Xu M, et al. Diet and physical activity interventions for the prevention of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2023;57:501–509.
4. Bernardo DS, Ferreira CR, Martins L, et al. Lifestyle interventions to prevent gestational diabetes mellitus and adverse maternal–fetal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023;162(3):811–822.
5. Behnam S, Schmitz T, Kunze M, et al. Diet and exercise interventions in pregnancy for the prevention of gestational diabetes mellitus: updated meta-analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2022;82(11):1249–1264.
6. Wu S, Zhao Y, Duan X, et al. Lifestyle intervention and the risk of gestational diabetes mellitus: systematic review and dose–response meta-analysis. *Nutrients*. 2022;14(12):2383

QUESITO 5: NELLE DONNE CON DIABETE GESTAZIONALE, È EFFICACE ESEGUIRE UN MONITORAGGIO ECOGRAFICO LONGITUDINALE DELLA CRESCITA FETALE NEL III TRIMESTRE DI GRAVIDANZA RISPETTO AL MANAGEMENT OSTETRICO STANDARD PER MIGLIORARE ESITI MATERNI E NEONATALI?

Raccomandazione

Nelle donne con diabete gestazionale si suggerisce di eseguire un monitoraggio longitudinale della crescita fetale durante il III trimestre di gravidanza che preveda l'esecuzione di almeno una ecografia precoce (28-32 settimane) e una tardiva (35-37 settimane) (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove molto bassa*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle donne con diabete mellito gestazionale, il monitoraggio ecografico longitudinale della crescita fetale nel terzo trimestre consente una valutazione più accurata delle anomalie di crescita rispetto al management ostetrico standard (Panunzi et al., 2024; Fernández-Alonso et al., 2024).

Questo approccio permette di **identificare precocemente sia la macrosomia fetale sia la restrizione della crescita**, favorendo una pianificazione più appropriata del parto e una gestione clinica personalizzata in base al rischio materno-fetale (Zeevi et al., 2024). Le evidenze derivano prevalentemente da studi osservazionali e da trial randomizzati condotti su popolazioni miste o con sottogruppi di donne affette da GDM. I dati indicano che il monitoraggio ecografico seriale, comprendente almeno due controlli tra la 28^a e la 37^a settimana, consente una **migliore stratificazione del rischio per esiti neonatali avversi** (Familiari et al., 2024).

È stata osservata una **riduzione dell'incidenza di neonati macrosomici e una maggiore capacità di identificare i feti piccoli per età gestazionale**. Tuttavia, la qualità complessiva delle prove è molto bassa, a causa dell'eterogeneità metodologica, dell'assenza di studi condotti esclusivamente su popolazioni GDM e della scarsa potenza statistica dei campioni analizzati (Fernández-Alonso et al., 2024; Panunzi et al., 2024). Tra i potenziali effetti indesiderabili è segnalato un **possibile aumento delle induzioni del travaglio e dei tagli cesarei elettivi**, presumibilmente legato alla maggiore sorveglianza clinica piuttosto che a un reale peggioramento degli esiti (Panunzi et al., 2024). Tuttavia, tali effetti non appaiono clinicamente rilevanti e non sono state riscontrate complicanze perinatali associate all'esecuzione del monitoraggio stesso (Fernández-Alonso et al., 2024).

L'ecografia di accrescimento è una procedura ampiamente disponibile e già parte della pratica clinica ostetrica nazionale. L'esecuzione di almeno due valutazioni — una precoce (28–32 settimane) e una tardiva (35–37 settimane) — risulta fattibile, ben accettata dalle pazienti e sostenibile dal punto di vista organizzativo (Familiari et al., 2024).

L'impatto economico dell'intervento è contenuto, poiché l'ecografia è una prestazione già inserita nei programmi assistenziali di routine.

L'incremento dei costi diretti è marginale e compensato dai benefici in termini di riduzione delle complicanze ostetriche e neonatali.

Il bilancio complessivo degli effetti è favorevole all'esecuzione del monitoraggio ecografico longitudinale della crescita fetale nel terzo trimestre, in particolare per le donne con GDM in terapia farmacologica o con parametri di crescita anomali.

Nonostante la qualità delle prove sia molto bassa, la fattibilità, la sostenibilità e la coerenza con la pratica clinica corrente supportano una raccomandazione condizionata a favore di tale intervento (Panunzi et al., 2024; Familiari et al., 2024).

Outcome	Effetto relativo (95% CI)	Note	Qualità evidenze (GRADE)
Morte endouterina	–	Nessuna evidenza disponibile	●○○○ Molto bassa
Macrosomia fetale >4500 g	Sensibilità 71.2% (63.1–78.2), Specificità 88.6% (83.9–92.0)	Ecografia predittiva, accuratezza moderata	●○○○ Molto bassa
Macrosomia fetale >4000 g	OR 0.34 (0.16–0.71)	Riduzione significativa con gestione basata anche su biometria	●●○○ Bassa
Distocia di spalla	–	Nessuna evidenza disponibile	●○○○ Molto bassa
Outcome perinatale avverso	OR 0.27 (0.09–0.8)	RELAIS trial (popolazione a basso rischio, indiretta)	●○○○ Molto bassa
Parto operativo vaginale	–	Nessuna evidenza disponibile	●○○○ Molto bassa
Primo Taglio Cesareo in emergenza	31% vs. 20%	Studi indiretti (LGA, non GDM)	●○○○ Molto bassa
Taglio cesareo non elettivo	Nessuna differenza	Studi indiretti (LGA, non GDM)	●○○○ Molto bassa
Induzione del travaglio	30% vs. 16% ($p<0.001$)	Studi indiretti (LGA, non GDM)	●○○○ Molto bassa

OR: Odd Ratio; LGA: Large for Gestational Age; GDM: Diabete Gestazionale Mellito

Bibliografia

- Panunzi C, Lucariello A, Mappa I, et al. Fetal growth monitoring in gestational diabetes: predictive value and perinatal outcomes. *J Perinat Med.* 2024;52(6):623–632. doi:10.1515/jpm-2024-0121.
- Fernández-Alonso AM, Fernández-Lorenzo JR, Bartha JL, et al. Predictive accuracy of third-trimester ultrasound for adverse perinatal outcomes in diabetic pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2024;50(10):1759–1770. doi:10.1111/jog.16059.
- Zeevi G, Farhi A, Barda G, et al. Fetal growth surveillance in gestational diabetes: perinatal outcomes and clinical management. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024;166(3):1108–1113. doi:10.1002/ijgo.15495.
- Familiari A, Di Mascio D, D’Amico A, et al. Role of longitudinal ultrasound monitoring in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;64(S1):45–52.

QUESITO 6: NELLE DONNE CON DIABETE GESTAZIONALE, È EFFICACE UNA VALUTAZIONE CARDIOTOCOGRAFICA (CTG) ANTE-PARTUM PRESSO IL TERMINE DI GRAVIDANZA RISPETTO A UN MANAGEMENT OSTETRICO STANDARD PER MIGLIORARE ESITI MATERNI E NEONATALI?

Raccomandazione

Nelle pazienti affette da diabete mellito gestazionale si raccomanda la valutazione cardiotocografica (CTG) ante-partum come segue:

- Le donne con Diabete Gestazionale **in terapia dietetica e in assenza di altre comorbidità** non dovrebbero essere sottoposte a monitoraggi CTG aggiuntivi rispetto allo standard of care.
- Un monitoraggio CTG a partire da 36^{+0} settimane di gestazione con cadenza almeno settimanale dovrebbe essere offerto alle **donne in terapia farmacologica** (es. insulina, metformina, altri ipoglicemizzanti orali) e a quelle in dietoterapia che presentino almeno uno tra i **fattori di rischio addizionali (Box 3)**. (*Good practice statement*)

Box 3. Fattori di rischio aggiuntivi nelle donne con diabete gestazionale (GDM)

Il Gruppo di lavoro definisce i fattori di rischio addizionali come segue:

- **Compenso glicemico non ottimale (glicemie a digiuno e/o post-prandiali fuori target >30-50%)**
- **Patologia di crescita fetale (Peso fetale stimato e/o Circonferenza addominale >90° percentile o restrizione di crescita intrauterina (vedi area Restrizione di Crescita per definizione))**
- **Polidramnios (AFI >200 mm o Tasca massima >80 mm)**
- **Obesità materna (BMI pregravidico $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$)**

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Il monitoraggio cardiotocografico (CTG) antepartum rappresenta una delle modalità più diffuse di sorveglianza fetale nelle gravidanze complicate da diabete mellito gestazionale (GDM). Tuttavia, **la sua efficacia nel migliorare gli esiti materni e neonatali rimane controversa**, in assenza di prove robuste da studi randomizzati controllati (Jeffery et al., 2016; NICE, 2015). Le principali linee guida internazionali ne suggeriscono l'utilizzo selettivo, riservandolo ai sottogruppi di pazienti con scarso controllo metabolico o in terapia insulinica (Murphy, 2021; Confalonieri Ragonese et al., 2021).

Le evidenze disponibili derivano da studi osservazionali e da revisioni narrative che indicano una bassa qualità complessiva delle prove (Murphy, 2021; Jeffery et al., 2016). Non vi sono dati certi circa un effetto favorevole del monitoraggio CTG di routine sulla mortalità o morbilità neonatale. Tuttavia, **nelle donne con GDM in terapia farmacologica o con controllo glicemico subottimale, il test potrebbe consentire l'identificazione precoce di segni di compromissione fetale e la possibilità di intervento tempestivo** (Jeffery et al., 2016).

Nelle pazienti in sola dietoterapia e con buon compenso glicemico, invece, l'utilità della CTG non è dimostrata, e il suo impiego sistematico potrebbe comportare un aumento di interventi ostetrici non necessari (NICE, 2015).

Il monitoraggio CTG antepartum, se utilizzato in modo mirato, può contribuire a **identificare precocemente situazioni di rischio fetale e a migliorare la gestione clinica in gravidanze complicate da GDM non ben controllato** (Murphy, 2021). Inoltre, rappresenta un esame non invasivo, di facile esecuzione e ben tollerato.

L'uso routinario della CTG antepartum è stato associato a un aumento del numero di tagli cesarei dovuto a interpretazioni non rassicuranti del tracciato, senza un reale miglioramento degli esiti neonatali (Jeffery et al., 2016). È stato inoltre riportato un incremento dei parti indotti e dei casi di prematurità iatrogena (Confalonieri Ragonese et al., 2021).

La CTG è una procedura ampiamente disponibile, semplice da eseguire e generalmente accettata dalle donne in gravidanza. Tuttavia, la sua applicazione sistematica richiede un'organizzazione clinica adeguata e personale formato per la corretta interpretazione dei tracciati (NICE, 2015).

Il monitoraggio cardiotocografico antepartum comporta un impegno di risorse umane e strumentali significativo se esteso a tutte le gestanti con GDM. Un approccio selettivo, limitato ai casi ad alto rischio, consente di ottimizzare il rapporto costo-beneficio (Murphy, 2021).

Le prove disponibili non supportano l'esecuzione routinaria della CTG antepartum in tutte le donne con GDM. Tuttavia, nelle pazienti in terapia farmacologica o con scarso controllo glicemico, il monitoraggio può essere utile per una migliore sorveglianza fetale. L'intervento è sicuro, accettabile e facilmente implementabile, ma deve essere riservato a casi selezionati, secondo un approccio individualizzato (Jeffery et al., 2016; Confalonieri Ragonese et al., 2021).

Outcome	Evidenze disponibili	Note	Qualità evidenze (GRADE)
Morte endouterina	Nessuna evidenza da RCT/RS	Rischio aumentato in GDM, ma CTG con scarsa sensibilità	○○○○ (Nessuno studio incluso)
Morbosità/mortalità neonatale	Expert opinion	CTG può ridurre il rischio nei sottogruppi ad alto rischio (insulina, scarso compenso)	○○○○ (Nessuno studio incluso)
Taglio cesareo	Expert opinion	Rischio aumentato per interpretazioni non rassicuranti	○○○○ (Nessuno studio incluso)
Parto pretermine	Expert opinion	Possibile aumento indotto da CTG antepartum	○○○○ (Nessuno studio incluso)
Accettabilità	Expert opinion	Procedura non invasiva, accettata da pazienti e operatori	○○○○ (Nessuno studio incluso)
Fattibilità	Expert opinion	Già implementata come buona pratica clinica	○○○○ (Nessuno studio incluso)

RCT: Randomized Controlled trial; RS: Revisione Sistematica

Bibliografia

1. Murphy HR. 2020 NICE guideline update: Good news for pregnant women with type 1 diabetes and past or current gestational diabetes. *Diabet Med.* 2021;38(6):e14576. doi:10.1111/dme.14576.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015. PMID: 25950069.
3. Jeffery T, Petersen R, Quinlivan J. Does cardiotocography have a role in the antenatal management of pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56(4):358–363. doi:10.1111/ajo.12487.
4. Fondazione Confalonieri Ragone (su mandato SIGO, AOGOI, AGUI). *Raccomandazioni sulla cardiotocografia ante partum*. Redazione ottobre 2021.

QUESITO 7: NELLE DONNE CON DIABETE GESTAZIONALE IN BUON COMPENSO METABOLICO MATERNO E CON FETO DI PESO APPROPRIATO PER EPOCA GESTAZIONALE, È RACCOMANDATA L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO A TERMINE DI GRAVIDANZA PRIMA DELLE 41 SETTIMANE RISPETTO AL MANAGEMENT DI ATTESA?

Raccomandazione

- Nelle donne con diabete gestazionale in terapia dietetica e con buon compenso glicemico, si suggerisce di proporre l'induzione del travaglio non prima di 39⁺⁰ e non oltre 40⁺⁶ settimane gestazionali. (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove molto bassa*)
- Nelle donne con diabete gestazionale in terapia farmacologica si suggerisce di proporre l'induzione del travaglio non prima di 39⁺⁰ e non oltre 39⁺⁶ settimane gestazionali (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove molto bassa*).
- Nelle donne in terapia farmacologica con scarso compenso glicemico l'induzione del travaglio di parto dovrebbe essere considerata anche ad epoca gestazionale <39⁺⁰ e non <37⁺⁰, sebbene non ci siano chiare evidenze. L'induzione ad epoca gestazionale <37⁺⁰ dovrebbe essere riservata solo alle pazienti con grave scompenso glicemico e/o con anomalie test antenatali. (*Good Practice Statement*).

Box 4. Il panel indica come buon compenso glicemico la presenza di valori glicemici a target >30-50% rispetto a valori rilevati

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Il diabete mellito gestazionale (GDM) è associato a un aumento del rischio di complicanze materne e perinatali, quali macrosomia, distocia di spalla, taglio cesareo d'urgenza e morte fetale endouterina. La definizione del momento ottimale per l'induzione del travaglio nelle donne con buon compenso glicemico e feto di peso appropriato per l'età gestazionale è stata oggetto di ampie valutazioni cliniche. L'obiettivo è bilanciare la riduzione del rischio di macrosomia e mortalità intrauterina con l'evitare interventi ostetrici non necessari (Witkop et al., 2009; Rosenstein et al., 2012; NICE, 2020).

Le evidenze derivano da studi randomizzati e osservazionali che confrontano l'induzione elettiva tra 39+0 e 40+6 settimane con il management di attesa fino a 41+0 settimane.

Le metanalisi mostrano che **l'induzione in tale intervallo non aumenta il rischio di taglio cesareo o di parto operativo vaginale** e non peggiora gli esiti neonatali (Rosenstein et al., 2012; Luo et al., 2023).

Al contrario, diversi studi segnalano una **riduzione significativa dell'incidenza di macrosomia e un minor rischio di lacerazioni perineali severe**. L'intervento è associato a un rischio ridotto di taglio cesareo d'urgenza in travaglio, pur comportando un lieve aumento della durata del ricovero (Karmon et al., 2009).

La qualità complessiva delle prove è **bassa**, per l'eterogeneità dei protocolli di induzione, dei criteri diagnostici e delle caratteristiche delle popolazioni studiate (NICE, 2020). I principali effetti positivi associati all'induzione programmata del travaglio nelle donne con GDM in buon compenso riguardano la riduzione dell'incidenza di macrosomia fetale e delle complicanze correlate, tra cui la distocia di spalla e il parto operativo. Inoltre, alcuni studi suggeriscono un rischio minore di taglio cesareo d'urgenza rispetto alla gestione di attesa, con un impatto favorevole anche sul benessere materno e neonatale complessivo (Rosenstein et al., 2012; Luo et al., 2023).

Gli effetti non desiderabili dell'induzione a termine risultano limitati. È stato riportato un aumento marginale della durata della degenza ospedaliera e del travaglio, ma senza differenze clinicamente rilevanti in termini di complicanze materne o neonatali (Witkop et al., 2009). Non emergono dati che indichino un incremento del rischio di mortalità perinatale o di eventi avversi gravi. L'induzione del travaglio rappresenta una procedura ampiamente consolidata e di facile applicazione nei contesti clinici in cui viene gestito il diabete gestazionale. L'intervento è generalmente ben accettato dalle donne, soprattutto quando viene preceduto da un adeguato counseling informativo che chiarisce benefici, rischi e finalità dell'induzione (SOGC, 2019). L'induzione elettiva del travaglio determina un lieve incremento dei costi legati alla durata della degenza, ma tale aumento è compensato dalla riduzione delle complicanze ostetriche e neonatali che richiederebbero risorse assistenziali più significative. Le analisi di costo-efficacia indicano, nel complesso, un rapporto favorevole, soprattutto nei casi di GDM in terapia farmacologica o con fattori di rischio aggiuntivi (NICE, 2020). Nel complesso, il bilancio degli effetti è favorevole all'induzione del travaglio tra 39+0 e 40+6 settimane nelle donne con diabete gestazionale ben controllato e con feto di peso adeguato all'età gestazionale. L'induzione consente di ridurre il rischio di macrosomia e delle relative complicanze senza aumentare il tasso di taglio cesareo o di esiti neonatali sfavorevoli.

Outcome	Rischio con attesa	Rischio con induzione	Stima effetto (OR/RR, CI 95%)	Qualità evidenza (GRADE)	Commento
Taglio cesareo non elettivo	10–20%	Simile	OR 0.95 [0.64–1.43]	●●○○ Bassa	Nessun aumento significativo con induzione
Macrosomia (≥ 4000 g)	15–20%	8–12%	OR 0.49 [0.30–0.81] (RCT); OR 0.64 [0.54–0.77] (osservazionali)	●●○○ / ●○○○ Bassa–Molto bassa	Beneficio consistente a favore dell'induzione
Parto operativo vaginale	10–15%	Simile	OR 0.84 [0.47–1.50]	●●○○ Bassa	Nessuna differenza significativa
Distocia di spalla	1–2%	Simile	OR 0.79 [0.49–1.30]	●○○○ Molto bassa	Stima incerta, nessuna differenza significativa
Outcome perinatali avversi (TIN, Apgar <7, acidosi, mortalità)	<2%	Simili	Mortalità OR 0.64 [0.16–2.58]	●○○○ Molto bassa	Non emerge un beneficio chiaro
Outcome materni avversi (lacerazioni severe, terapia intensiva)	Variabile	Simile o ridotto	OR 0.57 [0.38–0.85] per lacerazioni severe	●○○○ Molto bassa	Possibile beneficio, ma evidenza incerta
Durata ospedalizzazione	Standard	Aumentata	–	●○○○ Molto bassa	Unico svantaggio rilevato, modesto

OR: Odd Ratio; RR: Relative Risk; RCT: Randomized Controlled Trial; TIN: Terapia Intensiva Neonatale

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period*. NG3. London: NICE; 2015 (update 2020).
2. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Guideline No. 393 – Diabetes in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(12):1814–1825.
3. Witkop CT, Neale D, Wilson C, Trout W, Harper L, et al. Elective induction of labor in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Obstet Gynecol.* 2009;113(1):206–217.
4. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death by each additional week of expectant management in gestational diabetes pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):309.e1–7.
5. Karmon A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Induction of labor in gestational diabetes: risk factors and outcomes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104(3):199–202.
6. Luo R, Yin J, Zhao Y, Huang L, et al. Elective induction of labor at 39 weeks in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):509.

QUESITO 8: NELLE DONNE A TERMINE CON DIABETE GESTAZIONALE E FETO CON PESO STIMATO MAGGIORE DI 4500 GRAMMI È RACCOMANDATO IL TAGLIO CESAREO PROGRAMMATO RISPETTO AL MANAGEMENT OSTETRICO STANDARD?

Raccomandazione

Nelle donne a termine con diabete gestazionale e feto con peso stimato maggiore di 4500 gr si suggerisce l'espletamento del parto mediante Taglio Cesareo elettivo rispetto al management ostetrico standard
(Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove molto bassa)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle donne a termine con diabete mellito gestazionale e sospetta macrosomia fetale, la scelta della modalità di parto costituisce un momento cruciale della pianificazione assistenziale. Il taglio cesareo elettivo è stato proposto come strategia per ridurre il rischio di complicanze meccaniche al momento del parto, in particolare la distocia di spalla e i traumi neonatali correlati. Le evidenze disponibili, basate prevalentemente su studi osservazionali e su dati indiretti, suggeriscono che **il rischio di distocia di spalla e di lesioni perinatali è più elevato nelle gravidanze complicate da diabete gestazionale con macrosomia** rispetto alla popolazione generale (Kolderup et al., 1997; Bernstein & Catalano, 1994). Gli studi più recenti indicano che l'accuratezza della stima ecografica del peso fetale è un elemento determinante per l'efficacia della strategia. Una valutazione imprecisa può infatti condurre a un eccesso di tagli cesarei non necessari, con un impatto potenzialmente negativo sul benessere materno e sui costi assistenziali (Bicocca et al., 2020; Olerich et al., 2022). Per quanto riguarda gli esiti neonatali, non emergono dati solidi che dimostrino un effetto protettivo significativo del taglio cesareo elettivo sulla mortalità perinatale o sulla morbilità neonatale grave (Hod et al., 1998; Naylor et al., 1996). Dal punto di vista materno, il taglio cesareo elettivo comporta rischi chirurgici intrinseci, un maggiore consumo di risorse e tempi di recupero più lunghi rispetto al parto vaginale, ma può prevenire le complicanze associate a un parto operativo difficile o a un cesareo d'urgenza in travaglio (Ehrenberg et al., 2004; Patel et al., 2005). Inoltre, studi osservazionali hanno documentato che nelle donne con diabete gestazionale e sospetta macrosomia il rischio di taglio cesareo non programmato durante il travaglio è significativamente più elevato, suggerendo che una programmazione elettiva possa ridurre tale eventualità (Modanlou & Dorchester, 1987). Nel complesso, la qualità delle prove è considerata **molto bassa**, a causa della mancanza di studi controllati e dell'incertezza nelle stime di effetto. Tuttavia, il bilancio tra benefici e rischi appare **verosimilmente favorevole al taglio cesareo elettivo** quando il peso fetale stimato è pari o superiore a 4500 grammi, soprattutto nei contesti clinici in cui la valutazione ecografica risulti accurata e affidabile. La decisione dovrebbe comunque essere personalizzata, discussa con la paziente e basata su una valutazione condivisa del rischio materno e fetale, considerando i valori e le preferenze individuali. Dal punto di vista della fattibilità, il taglio cesareo elettivo è un intervento tecnicamente consolidato e facilmente pianificabile, che può essere realizzato in sicurezza in strutture dotate di adeguate competenze chirurgiche e neonatologiche. L'accettabilità risulta generalmente elevata, soprattutto quando la scelta è supportata da un'informazione completa sui benefici e sui rischi associati. Sul piano economico e organizzativo, l'aumento dei costi derivante dall'incremento dei cesarei elettivi può essere compensato dalla riduzione di complicanze perinatali gravi e di interventi d'urgenza, ma l'effetto complessivo dipende fortemente dalla selezione accurata delle candidate all'intervento. In conclusione, sebbene le evidenze disponibili siano limitate e di bassa qualità, il taglio cesareo elettivo può essere considerato una scelta appropriata nelle donne con diabete gestazionale e sospetta macrosomia fetale con peso stimato ≥ 4500 grammi. La raccomandazione è pertanto **condizionata a favore del taglio cesareo elettivo**, con la precisazione che la decisione finale deve derivare da un processo di valutazione individuale e condivisa tra équipe clinica e paziente.

Esito	Parto vaginale*	Taglio Cesareo elettivo*	Effetto relativo (95% CI)	N. studi (disegno)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
Distocia di spalla	Rischio aumentato in macrosomia	Probabile riduzione, ma non quantificabile	Nessuna stima affidabile	Nessuno RCT; solo osservazionali	●○○○ Molto bassa	Evidenza indiretta; incertezza sui cut-off di peso e accuratezza ecografica
Morte endouterina	Evento raro ma associato a GDM/macrosomia	Nessun dato diretto sull'effetto del TC elettivo	Nessuna stima	Nessuno studio RCT	●○○○ Molto bassa	Linee guida NICE/ACOG non riportano dati specifici
Parto operativo	Frequente in GDM/macrosomia	Effetto incerto	Nessuna stima	Nessuno studio	●○○○ Molto bassa	Non disponibile evidenza diretta
Esonatali avversi (trauma, TIN, asfissia)	Aumentato in presenza di macrosomia	Riduzione possibile con TC, non quantificabile	Nessuna stima	3 studi osservazionali	●○○○ Molto bassa	Dati incoerenti e indiretti
Taglio cesareo in travaglio	Elevato rischio in GDM e macrosomia	TC elettivo può prevenire il ricorso urgente	OR 2.1 (1.3–3.6) per GDM trattato (vs non GDM)	1 cohorte prospettica + 1 caso-controllo	●○○○ Molto bassa	Dato più consistente, ma sempre osservazionale

* I rischi assoluti non sono quantificabili con precisione a causa dell'assenza di studi randomizzati e dell'eterogeneità degli studi osservazionali; OR: Odd ratio, TC: Taglio Cesareo; GDM: Diabete Gestazionale Mellito; TIN: Terapia Intensiva Neonatale

Bibliografia

1. Kolderup LB, Laros RK Jr, Musci TJ. Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: association with mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):37–41.
2. Patel RR, Peters TJ, Murphy DJ. Prenatal risk factors for Caesarean section: analyses of the ALSPAC cohort of 12,944 women in England. *Int J Epidemiol.* 2005;34(2):353–367.
3. Modanlou H, Dorchester W. Maternal, fetal and immediate neonatal morbidity and operative delivery. *Neonatal Epidemiology & Follow-up.* 1987;400.
4. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, et al. The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(3):969–974.
5. Bernstein IM, Catalano PM. Examination of factors contributing to the risk of cesarean delivery in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):462–465.
6. Naylor CD, Sermer M, Chen E, et al. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? *JAMA.* 1996;275(15):1165–1170.
7. Hod M, Bar J, Peled Y, et al. Antepartum management protocol: timing and mode of delivery in gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21(Suppl 2):B113–B117.
8. Bicocca MJ, Zhang CC, Blackburn B, Le TN, Sibai BM, Chauhan SP. Suspected macrosomia and management according to ACOG guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(1):S410–S411.
9. Olerich KLW, Souter VL, Fay EE, Katz R, Hwang JK. Cesarean delivery rates and indications in pregnancies complicated by diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10375–10383.

QUESITO 9: È RACCOMANDATO OFFRIRE ALLE PAZIENTI CON DIABETE GESTAZIONALE UN FOLLOW-UP PER LO SCREENING DEL DIABETE TIPO 2 DOPO ALMENO UN MESE ED ENTRO 6 MESI DAL PARTO?

Raccomandazione

Nella popolazione di donne con diabete gestazionale si suggerisce l'esecuzione di una OGTT a partire da un mese (o 4 settimane) ed entro 6 mesi dal parto. (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove moderata*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Il diabete mellito gestazionale rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 e di altre patologie metaboliche croniche. Numerosi studi longitudinali e revisioni sistematiche hanno confermato che le donne con una precedente diagnosi di diabete gestazionale presentano **un rischio di evoluzione verso il diabete tipo 2** notevolmente più elevato rispetto alla popolazione generale (El Ouahabi et al., 2019; Lee et al., 2023). In questo contesto, lo screening post-partum mediante test da carico orale di glucosio (OGTT) rappresenta uno strumento fondamentale per identificare precocemente le alterazioni del metabolismo glicidico e avviare strategie di prevenzione secondaria efficaci. Le evidenze disponibili mostrano che **l'esecuzione dell'OGTT tra la quarta settimana e i sei mesi dopo il parto** consente di individuare tempestivamente una quota significativa di donne con intolleranza glucidica o diabete conclamato, che altrimenti rimarrebbero non diagnosticate (Eggleston et al., 2022). L'applicazione sistematica di questa strategia permette di **ridurre nel medio periodo l'incidenza di diabete tipo 2 e di sindrome metabolica**, favorendo l'avvio precoce di interventi mirati sulle abitudini alimentari, l'attività fisica e, quando necessario, l'introduzione di terapie farmacologiche. Gli effetti desiderabili dello screening post-partum sono evidenti e comprendono la diagnosi precoce delle alterazioni glicemiche e la conseguente possibilità di prevenire l'insorgenza del diabete tipo 2 e delle sue complicanze croniche. L'intervento, oltre a migliorare la prognosi individuale, ha un impatto positivo anche in termini di salute pubblica, poiché consente di ridurre il carico complessivo delle malattie metaboliche nella popolazione femminile. Dal punto di vista degli effetti non desiderabili, il test da carico orale di glucosio risulta sicuro, ben tollerato e di facile esecuzione, senza evidenza di effetti avversi clinicamente rilevanti (Lee et al., 2023). Tuttavia, una criticità significativa è rappresentata dalla scarsa adesione delle donne allo screening post-partum, soprattutto in assenza di sistemi di richiamo attivo o di programmi strutturati di educazione sanitaria (Nedergaard et al., 2023). Tale limite riduce l'efficacia complessiva dell'intervento e sottolinea la necessità di un approccio organizzativo proattivo da parte dei servizi sanitari. La fattibilità dello screening è elevata, trattandosi di una procedura semplice, sicura e poco costosa. L'accettabilità è buona, purché le donne ricevano informazioni chiare sull'importanza del test e sui potenziali benefici a lungo termine della diagnosi precoce. I costi e l'impatto organizzativo per il sistema sanitario risultano modesti, soprattutto se lo screening viene integrato nei percorsi di follow-up postnatale già esistenti. Nel complesso, la qualità delle prove a supporto dello screening post-partum con OGTT è moderata, ma il bilancio tra benefici e rischi è nettamente favorevole. La diagnosi precoce delle alterazioni del metabolismo glucidico e la prevenzione delle complicanze diabetiche determinano un vantaggio clinico e di salute pubblica significativo. Pertanto, l'implementazione sistematica dello screening entro sei mesi dal parto rappresenta una misura raccomandabile e coerente con le migliori pratiche di prevenzione e continuità assistenziale.

Outcome	N. studi (partecipanti)	Follow-up	Rischio con nessuno screening	Rischio con OGTT (95% CI)	Effetto relativo (95% CI)	Certezza evidenze (GRADE)	Commenti
Diabete tipo 2	17 RCT/ Ossevazionali (≈ 6.000)	Mediana 24 mesi	160/1000	109/1000 (77–226)	RR 0,68 (0,48–0,97)	●●●○ Moderata	Evidenze non univoche: alcune analisi non significative, altre mostrano riduzione del rischio.
Sindrome metabolica	4 studi	24 mesi	120/1000	82/1000 (58–116)	RR 0,68 (0,48–0,97)	●●○○ Bassa	Risultati coerenti con diabete tipo 2, ma pochi studi.
Complicanze micro- e macrovascolari	-	-	Non stimabile	Non stimabile	-	-	Nessuna evidenza disponibile.
Cardiopatia ischemica	-	-	Non stimabile	Non stimabile	-	-	Nessuna evidenza disponibile.
Mortalità a 20–30 anni	-	-	Non stimabile	Non stimabile	-	-	Nessuna evidenza disponibile.
Effetti indesiderati OGTT	5 studi osservazionali	1 giorno	Nessuno rilevante	Nessuno rilevante	-	●●●○ Moderata	OGTT test sicuro e affidabile.

RD= Risk Difference; MD=Mean Difference; RR= Relative Risk; ND=Non Determinato; OGTT: Oral Glucose Tolerance Test

Bibliografia

- Lee VY, Monjur MR, Santos JA, Patel A, Liu R, Di Tanna GL, Gupta Y, Goyal A, Ajanthan S, Praveen D, Lakshmi JK, de Silva HA, Tandon N. The efficacy of interventions to prevent type 2 diabetes among women with recent gestational diabetes mellitus – A living systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2023;16(8):e13590.
- El Ouahabi H, Doubi S, Boujraf S, Ajdi F. Gestational diabetes and risk of developing postpartum type 2 diabetes: how to improve follow-up? *Int J Prev Med*. 2019;10:51.
- Eggleson EM, LeCates RF, Zhang F, Wharam JF, Ross-Degnan D, Oken E. Variation in postpartum glycemic screening in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2022;139(4):632–641.
- Nedergaard JB, Nielsen JH, Andersen LMB, Dahl TA, Overgaard CJ. A kind reminder – A qualitative process evaluation of women's perspectives on receiving a reminder of type 2 diabetes follow-up screening after gestational diabetes. *J Eval Clin Pract*. 2023;29(4):591–601.

6.2 AREA DISORDINI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA

QUESITO 1: NELLE DONNE AD ALTO RISCHIO (ANAMNESTICO O ALLO SCREENING DEL I TRIMESTRE) PER DISORDINI IPERTENSIVI È INDICATA LA PROFILASSI FARMACOLOGICA?

Raccomandazione

Nelle donne in gravidanza ad alto rischio di disordini ipertensivi si raccomanda la terapia profilattica con **aspirina a basse dosi**.

(Raccomandazione forte a favore o, qualità delle prove moderata)

Nelle donne ad alto rischio di disordini ipertensivi con controindicazione all'utilizzo di aspirina a basse dosi l'utilizzo di **eparina a basso peso molecolare (LMWH)** può essere considerato (Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove molto bassa)

Nelle donne anamnesi di complicanze ostetriche severe (es. morte endouterina) causate da insufficienza placentare l'associazione di aspirina a basse dosi ed eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche può essere considerato (Good Practice Statement).

Box 1. Raccomandazioni su modalità e timing di assunzione della aspirina a basse dosi

- In donne ad alto rischio di preeclampsia, si raccomanda l'assunzione di 150 mg di aspirina al giorno da iniziare prima di 16 settimane. (Raccomandazione forte a favore dell'intervento, qualità delle prove moderata)
- Si suggerisce l'assunzione di aspirina la sera, prima di coricarsi, preferibilmente a stomaco pieno (Raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa)
- Si suggerisce la cessazione dell'aspirina tra la 34⁺ settimana di gestazione e la nascita. Tuttavia, il momento esatto della cessazione dovrebbe basarsi sul giudizio clinico individualizzato e su una decisione informata e condivisa con le donne (Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, qualità delle prove bassa)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle donne in gravidanza ad alto rischio di disordini ipertensivi, la profilassi farmacologica rappresenta una strategia di prevenzione primaria volta a **ridurre l'incidenza di preeclampsia e delle sue complicanze** (Caritis et al., 1998; Rolnik et al., 2017). L'uso di aspirina a basse dosi è l'intervento più ampiamente studiato e raccomandato nei protocolli internazionali per la prevenzione dei disordini ipertensivi in gravidanza (WHO, 2023; NICE, 2023; ACOG, 2020).

Numerosi studi randomizzati e metanalisi dimostrano che l'assunzione di aspirina a basse dosi, iniziata precocemente in gravidanza, **riduce il rischio di sviluppare preeclampsia e di parto pretermine** (CLASP Collaborative Group, 1994; Rolnik et al., 2017; Demuth et al., 2024).

L'efficacia dell'intervento è maggiore quando la terapia viene iniziata prima delle 16 settimane di gestazione (Cantu et al., 2015; Chaemsathong et al., 2019).

Non emergono aumenti significativi di eventi avversi materni gravi o di complicanze emorragiche (Turner et al., 2020; Landman et al., 2021), e il beneficio complessivo è confermato anche nelle analisi di sottogruppo su popolazioni ad alto rischio (Sibai et al., 1993; Caritis et al., 1998).

L'uso di aspirina a basse dosi comporta una riduzione del rischio di preeclampsia, parto pretermine e complicanze associate, migliorando la prognosi materna e fetale (Rolnik et al., 2017; Demuth et al., 2024). È inoltre associato a una diminuzione dei casi di restrizione della crescita intrauterina (Hauth et al., 1993; Yu et al., 2003).

Gli eventi avversi associati all'assunzione di aspirina a basso dosaggio risultano rari e di lieve entità (Viinikka et al., 1993; Turner et al., 2020). Non sono state evidenziate differenze rilevanti in termini di mortalità materna o complicanze emorragiche gravi (CLASP Collaborative Group, 1994; Landman et al., 2021). La somministrazione quotidiana di aspirina a basse dosi è semplice, ben tollerata e facilmente attuabile (Ayala et al., 2013). L'assunzione serale, preferibilmente prima di coricarsi, è suggerita per ottimizzare l'efficacia (Ayala et al., 2013).

L'aderenza alla terapia è generalmente elevata quando viene offerta un'adeguata informazione sui benefici e sulla sicurezza del trattamento (ACOG, 2020; NICE, 2023).

Il trattamento con aspirina a basse dosi è a basso costo e facilmente accessibile, con un favorevole rapporto costo-efficacia in virtù della riduzione delle complicanze ostetriche e neonatali (WHO, 2023). Non richiede risorse aggiuntive rilevanti e può essere integrato facilmente nei percorsi di cura prenatale.

Il bilancio complessivo tra benefici e rischi è nettamente favorevole all'impiego di aspirina a basse dosi nelle donne in gravidanza ad alto rischio di disordini ipertensivi. Le evidenze indicano una riduzione significativa del rischio di preeclampsia e di parto pretermine, senza aumento di eventi avversi materni o neonatali (Rolnik et al., 2017; Demuth et al., 2024). La profilassi con aspirina a basse dosi deve essere avviata precocemente, idealmente prima delle 16 settimane di gestazione, come raccomandato dalle principali linee guida internazionali (WHO, 2023; NICE, 2023).

Outcome	Placebo	Aspirina a basse dosi	Effetto relativo (RR, 95% CI)	N. partecipanti (studi)	Certezza dell'evidenza (GRADE)
Preeclampsia	150/1000	101/1000	RR 0.67 (0.56–0.68)	~23.000 (38 RCT)	●●●○ Moderata
Preeclampsia precoce (<34 sett.)	40/1000	12/1000	RR 0.29 (0.12–0.68)	~23.000 (sottogruppi)	●●●○ Moderata
Parto pretermine	120/1000	61/1000	RR 0.51 (0.38–0.68)	~23.000 (sottogruppi)	●●●○ Moderata
Neonato SGA/FGR	80/1000	42/1000	RR 0.52 (0.37–0.72)	~23.000 (sottogruppi)	●●●○ Moderata
Mortalità perinatale	20/1000	9/1000	RR 0.47 (0.25–0.88)	~8 RCT (metanalisi recenti)	●●○○ Bassa
Effetti collaterali materni	N.A.	Nessun aumento significativo	—	RCTs	●●●○ Moderata
Mortalità/morbidità materna	Rara	Nessuna differenza significativa	—	RCTs	●●○○ Bassa

RR: Relative Risk; RCT: randomized Controlled Trial; N.A: Not Available

Box 2. Evidenze su popolazione indiretta:

- Nelle donne **nullipare a basso rischio la profilassi universale con aspirina a basse dosi** non è suggerita. (Raccomandazione condizionata contro l'intervento, qualità delle prove moderata)
- Nelle donne in gravidanza con basso apporto dietetico di calcio (<1g/giorno) si raccomanda la supplementazione orale di **calcio** per la prevenzione dei disordini ipertensivi della gravidanza e del parto pretermine (Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, qualità delle prove bassa).
- Nelle donne senza una storia di trombofilia o antifosfolipidi, non è suggerito l'uso di **eparina a basso peso molecolare (LMWH)** in aggiunta all'aspirina per la prevenzione della preeclampsia. (Raccomandazione condizionata contro l'intervento, qualità delle prove bassa)
- L'uso **dell'ossido nitrico** per la prevenzione della preeclampsia non è suggerito. (Raccomandazione condizionata contro l'intervento, qualità delle prove molto bassa)
- L'uso del **progesterone** per la prevenzione della preeclampsia non è suggerito (Raccomandazione condizionata contro l'intervento, qualità delle prove moderata).
- L'uso di **statine** per la prevenzione della preeclampsia non è suggerito (Raccomandazione condizionata contro l'intervento, qualità delle prove moderata).
- L'uso della **metformina** per la prevenzione della preeclampsia non è suggerito (Raccomandazione condizionata contro l'intervento, qualità delle prove bassa).
- L'integrazione di **omega-3LCPUFA** per la prevenzione della preeclampsia non è suggerita (Raccomandazione condizionata contro l'intervento, qualità delle prove moderata).
- L'uso di integratori orali di **vitamina C ed E** per la prevenzione della preeclampsia non è suggerito (Raccomandazione condizionata contro l'intervento, qualità delle prove moderata).
- Non ci sono dati sufficienti per fornire una raccomandazione favorevole o contraria all'uso di integratori orali di **magnesio** per la prevenzione della preeclampsia (Raccomandazione neutra, qualità delle prove bassa).
- Si suggerisce la **supplementazione orale di vitamina D** per la prevenzione di preeclampsia, parto pretermine e neonato SGA (Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento, qualità delle prove moderata).

Interpretazione delle prove per evidenze su altri farmaci derivanti da popolazioni indirette:

Calcio: Nelle donne con **basso apporto dietetico di calcio (<1 g/die)**, la supplementazione con calcio ad alte dosi (>1 g/die) riduce significativamente il rischio di **preeclampsia** (RR 0.40, IC 95% 0.24–0.67), **ipertensione gestazionale** (RR 0.53, IC 95% 0.36–0.79) e **parto pretermine** (RR 0.85, IC 95% 0.73–0.99). L'effetto protettivo non è evidente nelle donne con apporto adeguato di calcio. La certezza dell'evidenza è **moderata**, con maggiore beneficio in contesti a basso intake di calcio.

Eparina a basso peso molecolare (LMWH): Gli studi su LMWH, spesso in combinazione con aspirina, mostrano risultati contrastanti. Alcune metanalisi riportano una **riduzione della preeclampsia** (OR 0.62, IC 95% 0.43–0.90, evidenza moderata) e dei neonati SGA (OR 0.61, IC 95% 0.44–0.85, evidenza bassa), soprattutto se iniziata <16 settimane. Tuttavia, la qualità complessiva delle prove è **bassa**, e i risultati derivano da popolazioni selezionate (trombofilie, APLS). L'evidenza resta incerta e non generalizzabile.

Ossido nitrico (donatori o precursori): Gli RCT disponibili sono pochi e eterogenei. Non emergono differenze significative per preeclampsia, disordini ipertensivi o SGA. Un potenziale beneficio sul **parto pretermine** (RR 0.29, IC 95% 0.13–0.64) è basato su un singolo studio di piccole dimensioni. La certezza dell'evidenza è **molto bassa**, con notevoli limiti metodologici.

Progesterone: L'uso del progesterone non mostra benefici consistenti sulla prevenzione della preeclampsia. Tuttavia, una recente metanalisi indica che il **progesterone vaginale iniziato nel I trimestre** potrebbe ridurre il rischio di disordini ipertensivi (RR 0.71, IC 95% 0.53–0.93) e di preeclampsia (RR 0.61, IC 95% 0.41–0.92), ma questi dati derivano da studi disegnati per la prevenzione del parto pretermine, non per la preeclampsia. La certezza è **moderata-bassa**.

Statine (pravastatina): Le evidenze sono limitate e contraddittorie. Piccoli RCT e studi combinati con aspirina e calcio suggeriscono una possibile **riduzione della preeclampsia pretermine** e dei neonati SGA, ma non vi sono benefici chiari sugli outcome principali. L'efficacia e la sicurezza restano incerte; certezza complessiva **molto bassa**.

Metformina: Gli studi attuali non supportano un ruolo di metformina nella prevenzione della preeclampsia in donne ad alto rischio. L'evidenza è **assente o irrilevante**.

Omega-3 (acidi grassi polinsaturi a lunga catena): Gli RCT e le revisioni sistematiche non mostrano benefici clinicamente rilevanti nella prevenzione di preeclampsia, parto pretermine o SGA. L'evidenza è **irrilevante**.

Antiossidanti (vitamina C ed E): Ampie prove dimostrano l'assenza di beneficio. In alcuni casi è stato ipotizzato un potenziale effetto avverso. L'evidenza è **irrilevante** e non ne supporta l'uso.

Magnesio orale: Gli studi disponibili non dimostrano alcun effetto preventivo sulla preeclampsia. L'evidenza è **irrilevante**

Vitamina D: Le prove sono limitate e non conclusive. Alcuni dati suggeriscono un piccolo beneficio, ma con grande incertezza metodologica. La certezza è **molto bassa**.

Bibliografia:

1. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomized trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*. 1994;343(8898):619–629.
2. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613–622.
3. Demuth B, Pellon A, Boutin A, Bujold E, Ghesquière L. Aspirin at 75 to 81 mg daily for the prevention of preterm pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2024;13(4):1022.
4. Cantu JA, Jauk VR, Owen J, Biggio JR, Abramovici AR, Edwards RK, et al. Is low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia more efficacious in non-obese women or when initiated early in pregnancy? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(10):1128–1132.
5. Chaemsathong P, Cuenca-Gomez D, Plana MN, Gil MM, Poon LC. Does low-dose aspirin initiated before 11 weeks’ gestation reduce the rate of preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(3):261.e1–261.e17.
6. Turner JM, Robertson NT, Hartel G, Kumar S. Impact of low-dose aspirin on adverse perinatal outcome: meta-analysis and meta-regression. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(2):157–169.
7. Landman AJEMC, van Limburg Stirum EVJ, de Boer MA, et al. Long-term health and neurodevelopment in children after antenatal exposure to low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;267:213–220.
8. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int*. 2013;30(1–2):260–279.
9. Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR, Philips JB, Copper RL, DuBard MB, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(4):1083–1091.
10. Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(3):233–239.
11. WHO. *Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience*. Geneva: World Health Organization; 2023.
12. NICE. *Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and Management (NG133)*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2023.
13. ACOG. *Low-Dose Aspirin Use for the Prevention of Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality. Practice Bulletin No. 260*. American College of Obstetricians and Gynecologists; 2020.

QUESITO 2: È INDICATA LA TERAPIA ANTI-IPERTENSIVA PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERTENSIONE NON SEVERA (EX LIEVE/MODERATA) (>140/90 MMHG E <160/110 MMHG)?

Raccomandazione

Il trattamento dell'ipertensione è raccomandato anche nelle donne con forme non severe (valori di pressione sistolica >140 e <160 mmHg e/o valori di diastolica >90 e <110 mmHg).

(Raccomandazione forte a favore; qualità delle prove moderata)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

L'ipertensione in gravidanza rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità materna e perinatale. La gestione delle forme non severe, definite da valori pressori compresi tra 140/90 mmHg e 159/109 mmHg, è stata a lungo oggetto di dibattito, ma le evidenze scientifiche più recenti hanno chiarito che il trattamento farmacologico in questo contesto è sicuro ed efficace.

Le prove provenienti da studi randomizzati controllati, revisioni sistematiche e metanalisi (Magee et al., 2015; Abalos et al., 2018; Tita et al., 2022; Abe et al., 2022; Attar et al., 2023) indicano che la terapia antipertensiva nelle donne con ipertensione lieve o moderata **riduce significativamente il rischio di progressione verso forme severe, preeclampsia, parto pretermine e distacco di placenta**. Non si osserva un incremento del rischio di ritardo di crescita fetale o di altri effetti avversi neonatali. In particolare, il trial CHAP (Tita et al., 2022) ha fornito evidenze di alta qualità a favore del trattamento anche nelle forme non severe, mostrando una riduzione sostanziale delle complicanze gravi senza effetti negativi sullo sviluppo fetale.

Gli effetti indesiderati dei farmaci antipertensivi comunemente utilizzati sono rari e di lieve entità. Labetalolo, metildopa e nifedipina si **confermano i principi attivi di prima scelta per efficacia, sicurezza e ampia esperienza d'uso** (Abalos et al., 2018). L'assenza di effetti teratogeni o tossicità significative ne sostiene l'impiego nelle diverse fasi della gravidanza.

L'intervento è facilmente implementabile, con farmaci di basso costo e comprovata sicurezza. La compliance materna è buona e il monitoraggio pressorio fa parte della pratica clinica di routine. La riduzione delle complicanze severe comporta inoltre un vantaggio economico complessivo per il sistema sanitario, grazie al minor ricorso a ricoveri e terapie intensive ostetriche.

Il bilancio complessivo degli effetti è chiaramente favorevole al trattamento farmacologico dell'ipertensione non severa in gravidanza. La qualità complessiva delle prove è moderata, ma coerente e consistente tra gli studi. Sulla base di tali risultati, il trattamento antipertensivo è raccomandato anche nelle forme non severe, al fine di prevenire l'evoluzione verso quadri clinici gravi e migliorare gli esiti materno-fetali.

Outcome	Nessun trattamento o controllo meno stretto	Rischio con trattamento antipertensivo	Riduzione assoluta (CI 95%)	Qualità delle evidenze (GRADE)	Commento
Ipertensione severa ($\geq 160/110$ mmHg)	~400/1.000	~220/1.000	-180 in meno per 1.000 (da 140 a 240 in meno)	●●●○ Moderata	Il trattamento riduce chiaramente il rischio di progressione a forme severe.
Preeclampsia	~200/1.000	~140/1.000	60 in meno/ 1.000 (da 20 a 90 in meno)	●●●○ Moderata	Beneficio consistente, confermato da trial CHAP e metanalisi 2023.
Parto pretermine (<37 settimane)	~180/1.000	~150/1.000	30 in meno/ 1.000 (da 10 a 50 in meno)	●●●○ Moderata	Effetto favorevole, ma con eterogeneità tra studi.
Distacco di placenta	~30/1.000	~15/1.000	15 in meno/ 1.000 (da 4 a 22 in meno)	●●○○ Bassa	Evidenza limitata ma coerente con il beneficio materno.
Mortalità neonatale	~20/1.000	~14/1.000	6 in meno/ 1.000 (da 2 a 9 in meno)	●●○○ Bassa	Effetto protettivo, ma basato su pochi eventi.
Small for gestational age (<10° percentile)	~100/1.000	~105/1.000	5 in più /1.000 (da 20 in meno a 30 in più)	●●●○ Moderata	Non emerge un chiaro aumento di rischio; possibile associazione con specifici farmaci.

Bibliografia:

1. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(5):407-417
2. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;10:CD00225
3. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1781-1792. doi: 10.1056/NEJMoa2201295. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35363951; PMCID: PMC9575330
4. Attar A, Hosseinpour A, Moghadami M. The impact of antihypertensive treatment of mild to moderate hypertension during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol.* 2023 May;46(5):467-476. doi: 10.1002/clc.24013. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36987390; PMCID: PMC1018907
5. Abe M, Arima H, Yoshida Y, Fukami A, Sakima A, Metoki H, Tada K, Mito A, Morimoto S, Shibata H, Mukoyama M. Optimal blood pressure target to prevent severe hypertension in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* 2022 May;45(5):887-899. doi: 10.1038/s41440-022-00853-z. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35136186

QUESITO 3: NELLE DONNE CON DISORDINI IPERTENSIVI DELLA GRAVIDANZA IL MAGNESIO SOLFATO (MGSO4) È INDICATO NELLA PROFILASSI DELL'ATTACCO ECLAMPTICO?

Raccomandazione

Nelle donne con disordine ipertensivo della gravidanza ad alto rischio di eclampsia (presenza di ipertensione severa, segni e sintomi neurologici) si raccomanda l'utilizzo del Solfato di Magnesio per la prevenzione dell'attacco eclamptico (*raccomandazione forte a favore; qualità delle prove moderata*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

L'eclampsia rappresenta una delle complicanze più gravi dei disordini ipertensivi della gravidanza e costituisce un'importante causa di morbilità e mortalità materna e perinatale a livello globale. Numerose evidenze di alta qualità dimostrano che il solfato di magnesio ($MgSO_4$) è il trattamento più efficace per la prevenzione delle crisi eclamptiche nelle donne con ipertensione severa o segni neurologici di allarme. Gli studi randomizzati controllati e le principali revisioni sistematiche mostrano che **il $MgSO_4$ riduce in modo significativo l'incidenza di eclampsia rispetto al placebo o ad altri anticonvulsivanti, con una riduzione relativa di circa il 60%** (Zuspan, 1966; Duley et al., 2003; Altman et al., 2002). L'effetto preventivo è particolarmente evidente nei casi di preeclampsia severa, dove il rischio di crisi eclamptiche è elevato. Oltre a prevenire l'eclampsia, il magnesio sembra **ridurre anche il rischio di distacco di placenta**, mentre non sono emerse differenze certe per la mortalità materna o altre complicanze gravi, eventi comunque rari. Per quanto riguarda gli esiti perinatali, l'uso profilattico del solfato di magnesio non determina variazioni significative nella mortalità o morbosità neonatale. Alcuni studi hanno evidenziato un lieve prolungamento del tempo al parto, ma tali dati sono incerti e non clinicamente rilevanti. Gli effetti indesiderati associati al trattamento (vampate, nausea, debolezza muscolare, riduzione dei riflessi) sono generalmente lievi e reversibili, mentre gli eventi da tossicità severa sono rari se la somministrazione è accompagnata da monitoraggio clinico adeguato. In caso di ipermagnesemia sintomatica, il trattamento con gluconato di calcio rappresenta un antidoto efficace. Il profilo di sicurezza e la semplicità del protocollo di somministrazione rendono il $MgSO_4$ un intervento facilmente implementabile nei contesti ospedalieri. I costi sono molto contenuti e l'accettabilità tra le pazienti è elevata, specialmente nei centri dove è garantito un monitoraggio continuo dei parametri vitali. Complessivamente, la qualità delle prove è alta e la consistenza dei risultati tra gli studi è solida. Il bilancio tra benefici e rischi è fortemente favorevole, supportando l'uso sistematico del solfato di magnesio nelle donne con disordini ipertensivi della gravidanza ad alto rischio di eclampsia. L'intervento è raccomandato con forza come standard di cura per la prevenzione dell'attacco eclamptico in presenza di ipertensione severa o segni neurologici di irritabilità

Box 3. Schema di infusione del Solfato di Magnesio per la prevenzione dell'attacco eclamptico

Bolo iniziale: Si somministra una dose iniziale di 4 grammi e.v.

Infusione di mantenimento: infusione di 1-2 g/ora e.v. per mantenere livello costante

L'infusione può essere eventualmente proseguita per 24 ore dopo il parto o dall'ultima crisi

Non ci sono evidenze sufficienti a supporto di un regime alternativo di magnesio o dell'uso di anticonvulsivanti per la prevenzione dell'eclampsia.

Outcome	No profilassi	Profilassi con MgSO ₄	Effetto relativo (95% CI)	Differenza assoluta	Certezza (GRADE)	Commenti
Eclampsia (intrapartum/post-partum)	8 per 1.000	3 per 1.000	RR 0,38 (0,27–0,55)	≈ 5 casi in meno /1.000	●●●● Alta	Riduzione chiara e clinicamente rilevante con regime EV di Zuspan (4 g bolo + 1 g/ora fino a 24 h).
Distacco di placenta	Varia per contesto	—	RR 0,65 (0,50–0,85)	Non stimabile senza rischio di base locale	●●●○ Moderata	Segnale favorevole; nessuna differenza certa su altri esiti materni maggiori.
Mortalità materna	Bassa	—	Nessuna differenza certa	—	●●○○ ●●●○ Da moderata a bassa	Gli RCT inclusi non mostrano riduzioni certe; evento raro.
Morbosità materna grave (ictus, edema polmonare)	—	—	Nessuna differenza certa	—	●●●○ Moderata	Valutazioni aggregate senza differenze robuste oltre a eclampsia/abruptio.
Mortalità/perdita perinatale	—	—	Nessuna differenza certa	—	●●●○ Moderata	Non emergono benefici/svantaggi conclusivi.
Interruzioni per eventi avversi / ipermagnesemia sintomatica	—	—	Raro	—	●●●○ Moderata	Effetti indesiderati attesi piccoli, gestibili; disponibile antidoto (gluconato di calcio).
Time-to-delivery più lungo (se induzione)	—	—	Incerto	—	●●○○ Bassa	Evidenza datata e non coerente; non modifica la raccomandazione.

RR: Relative Risk

Bibliografia:

1. Zuspan FP. Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1966;9:954–972.
2. Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000127.
3. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877–1890.

QUESITO 4: NELLE DONNE CON ECLAMPSIA, LA SEQUENZA "STABILIZZAZIONE-TRATTAMENTO IPERTENSIONE -ESPLETAMENTO DEL PARTO" MIGLIORA GLI ESITI MATERNO-FETALI

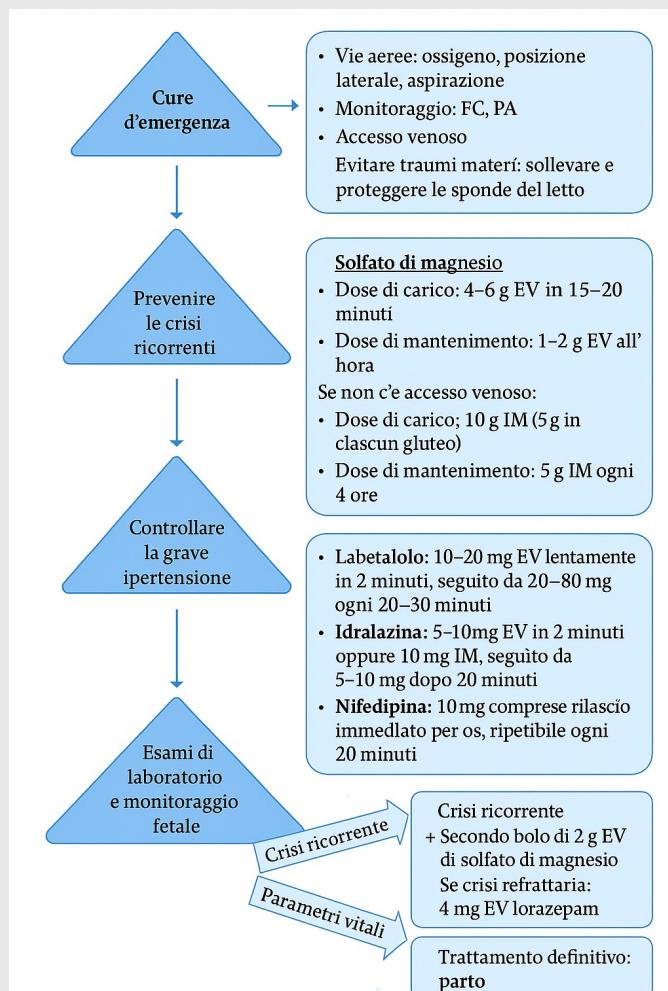
Raccomandazione

Nelle pazienti con eclampsia al fine di migliorare l'esito materno-fetale, si dovrebbe osservare la sequenza stabilizzazione-trattamento dell'ipertensione-espletamento del parto (*Good Practice Statement*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

L'eclampsia è una complicanza ostetrica rara ma potenzialmente fatale, con elevato rischio di morbilità e mortalità materna e perinatale. In Italia, l'incidenza stimata è di circa 0,15 casi ogni 1.000 parto, con mortalità materna dello 0,9% e perinatale del 2,6% (ItOSS, 2021). La gestione ottimale prevede un approccio sequenziale che include la **stabilizzazione della paziente, il controllo dell'ipertensione severa e l'espletamento del parto**, evitando interventi immediati non preceduti da un'adeguata correzione delle condizioni cliniche. Le evidenze disponibili, pur limitate a studi osservazionali e revisioni narrative, suggeriscono che **tal approccio sequenziale migliora gli esiti materni rispetto al parto immediato dopo la crisi eclamptica** (Bartal & Sibai, 2022; Laskowska & Bednarek, 2023; Ngene & Moodley, 2024). La stabilizzazione della paziente consente **di ridurre la morbilità severa** — come encefalopatia, danni d'organo e traumi secondari alle convulsioni — e di contenere la mortalità materna. Inoltre, offre la possibilità di trasferire la donna, quando necessario, in un centro di terzo livello con disponibilità di terapia intensiva materna e neonatale, con potenziale miglioramento degli esiti perinatali (Pollock et al., 2020; Korb et al., 2024). Il controllo farmacologico tempestivo dell'ipertensione riduce il rischio di complicanze neurologiche e cardiovascolari gravi (Katsi et al., 2024). Gli effetti indesiderati associati alla sequenza proposta non risultano documentati e la letteratura non segnala rischi aggiuntivi significativi rispetto al parto immediato (Boushra et al., 2022; Pradhan et al., 2019). La qualità complessiva delle prove è molto bassa, poiché non sono disponibili studi randomizzati né metanalisi che abbiano confrontato direttamente la sequenza “stabilizzazione–trattamento–parto” con il parto immediato. Tuttavia, la coerenza dei risultati osservazionali e la convergenza delle raccomandazioni in linee guida internazionali (ItOSS; SOMANZ, 2024; Ngene & Moodley, 2024) supportano fortemente l'adozione di questo approccio. Dal punto di vista dei valori e delle preferenze, il beneficio atteso in termini di riduzione di mortalità e morbilità è considerato rilevante da pazienti, clinici e decisori. L'intervento è ampiamente accettabile e fattibile, poiché corrisponde a una **buona pratica clinica consolidata** a livello nazionale e internazionale. Anche sul piano economico, non emergono criticità: l'applicazione della sequenza non richiede risorse aggiuntive significative e può ridurre i costi legati alle complicanze gravi e ai trasferimenti in emergenza. Nonostante la qualità delle prove sia bassa, il **bilancio tra benefici e rischi è nettamente favorevole**. La sequenza “stabilizzazione–trattamento antipertensivo–espletamento del parto” rappresenta una **good practice raccomandata con forza**, da applicare sistematicamente nella gestione delle pazienti con eclampsia per ottimizzare la sicurezza materna e fetale.

Box 4. Sequenza stabilizzazione-trattamento dell'ipertensione-espletamento del parto



Outcome	Effetto atteso	Qualità della prova (GRADE)	Commento
Mortalità materna	Probabile riduzione grazie a migliore stabilizzazione clinica	●○○○ Molto bassa	Nessuno studio randomizzato; evidenza da osservazionali e consenso di esperti
Morbosità materna severa	Riduzione del rischio di complicanze (encefalopatia, danni d'organo, traumi)	●○○○ Molto bassa	Buona pratica clinica, supportata da linee guida internazionali
Mortalità perinatale	Potenziale riduzione, specie con trasferimento a centri di III livello	●○○○ Molto bassa	Evidenza indiretta, non RCT
Morbosità perinatale	Potenziale riduzione grazie a miglior controllo ipertensivo e prevenzione crisi	●○○○ Molto bassa	Basata su studi osservazionali e raccomandazioni di esperti
Effetti indesiderati	Non riportati effetti significativi	●○○○ Molto bassa	Nessun segnale di danno documentato
Accettabilità e fattibilità	Alta, considerata buona pratica clinica universalmente accettata	—	Supportata da esperti e linee guida (ItOSS, SOMANZ, ACCPM)

RCT: Randomized Controlled Trial

Bibliografia:

1. Bartal MF, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1237–S1253.
2. Laskowska M, Bednarek A. Optimizing Delivery Strategies in Eclampsia: A Comprehensive Review on Seizure Management and Birth Methods. *Med Sci Monit.* 2023;29:e941709.
3. Ngene NC, Moodley J. Preventing maternal morbidity and mortality from preeclampsia and eclampsia particularly in low- and middle-income countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2024;94:102473.
4. Katsi V, Savigou A, Dima I, Tsiofis K. Diagnosis and Treatment of Eclampsia. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2024;11(9):257.
5. Boushra M, Natesan SM, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Eclampsia. *Am J Emerg Med.* 2022;58:223–228.
6. Korb D, Azria E, Sauvagrain P, et al. Population-based study of eclampsia: Lessons learnt to improve maternity care. *PLoS One.* 2024;19(5):e0301976.
7. Pollock W, Peek MJ, Wang A, et al. Eclampsia in Australia and New Zealand: A prospective population-based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60(4):533–540.
8. Pradhan T, Rijal P, Rai R, et al. Adverse Maternal and Fetal Outcome in Patients with Eclampsia. *J Nepal Health Res Counc.* 2019;16(41):425–427.
9. Shanmugalingam R, Barrett HL, Beech A, et al. A summary of the 2023 Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ) hypertension in pregnancy guideline. *Med J Aust.* 2024;220(11):582–591.

QUESITO 5: È INDICATO L'UTILIZZO DI CORTICOSTEROIDI NEL TRATTAMENTO DELLA HELLP (HEMOLYSIS, ELEVATED LIVER ENZYMES, LOW PLATELETS) SYNDROME?

Raccomandazione

Nelle donne con sindrome HELLP, si suggerisce di non somministrare la terapia steroidea in quanto, sebbene il suo utilizzo possa associarsi ad un transitorio miglioramento degli indici ematici, il suo impatto su esiti clinici maggiori sembra essere irrilevante (*Raccomandazione condizionata contro, qualità delle prove moderata*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La sindrome HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets) rappresenta una delle complicanze più gravi e potenzialmente letali dei disordini ipertensivi della gravidanza. Essa colpisce fino al 20% delle donne con preeclampsia severa e comporta elevato rischio di morbilità e mortalità materna e perinatale (Haram et al., 2009; Lisonkova et al., 2020). Il trattamento principale rimane il parto, ma l'uso di corticosteroidi è stato proposto per stabilizzare temporaneamente la condizione materna e prolungare la gravidanza, sfruttando le proprietà antinfiammatorie e immunomodulatrici di questi farmaci.

Le evidenze disponibili, provenienti da studi randomizzati e da metanalisi recenti, mostrano che **i corticosteroidi determinano un aumento transitorio della conta piastrinica, ma questo effetto non si traduce in un miglioramento clinico significativo**. Non si osserva infatti una riduzione del rischio di mortalità materna, eclampsia, insufficienza renale o edema polmonare (Kasem et al., 2024). Anche la mortalità perinatale e altri esiti neonatali non differiscono tra i gruppi trattati e i controlli. Gli effetti indesiderati, come disturbi gastrintestinali, insonnia o potenziali effetti neurologici fetalni, sono stati riportati in modo aneddotico e non risultano clinicamente rilevanti. Nel complesso, il profilo di sicurezza dei corticosteroidi è accettabile, ma l'assenza di benefici significativi su esiti clinici maggiori ne limita l'utilità terapeutica. La qualità complessiva delle prove varia da moderata a molto bassa, con un livello medio complessivo considerato moderato. Il bilancio degli effetti non favorisce l'impiego dei corticosteroidi, in quanto non apportano benefici clinici sostanziali e non migliorano gli esiti critici della sindrome. Pertanto, il loro uso routinario nella gestione della HELLP syndrome non è raccomandato, se non in protocolli di ricerca o in casi selezionati in cui si persegua un temporaneo miglioramento laboratoristico in attesa dell'espletamento del parto. La strategia terapeutica deve rimanere centrata sul parto tempestivo come unico intervento realmente efficace per la risoluzione della sindrome, affiancato da una gestione di supporto multidisciplinare per la madre e il neonato.

Outcome	Effetto dell'intervento (RR, CI 95%)	Qualità della prova (GRADE)	Commento
Incremento piastrine	Miglioramento transitorio, senza riduzione trasfusioni (RR 0.98, CI 0.60–1.60)	●●○○ Bassa	Effetto limitato e non clinicamente rilevante
Mortalità materna	RR 0.77 (CI 0.25–2.38)	●●●○ Moderata	Nessun beneficio statisticamente significativo
Eclampsia	RR 0.89 (CI 0.40–2.01)	●●●○ Moderata	Nessuna differenza significativa
Edema polmonare	RR 0.72 (CI 0.23–2.09)	●●●○ Moderata	Nessuna differenza significativa
Insufficienza renale	RR 0.88 (CI 0.53–1.46)	●●●○ Moderata	Nessuna differenza significativa
Ematoma/rottura epatica	RR 0.22 (CI 0.03–1.83)	○○○○ Molto bassa	Dati molto incerti
Distacco di placenta	RR 1.07 (CI 0.07–15.57)	●●○○ Bassa	Ampia incertezza
Mortalità perinatale	RR 0.64 (CI 0.21–1.97)	●●○○ Molto bassa	Nessuna riduzione significativa
Altri esiti (stroke, danno visivo, emorragia post-partum, convulsioni neonatali, SGA, supporto respiratorio, ecc.)	Non disponibili dati quantitativi	—	Solo riporti narrativi, senza stime numeriche
Effetti indesiderati	Non rilevanti (Gastrointestinali, insomnia, neurologici fetal, descrittivi)	●●○○ Bassa	Considerati marginali

RR: Relative Risk; RCT: Randomized Controlled Trial; SGA: Small for Gestational Age

Bibliografia:

1. Lisonkova S, Razaz N, Sabr Y, et al. Maternal risk factors and adverse birth outcomes associated with HELLP syndrome: a population-based study. *BJOG*. 2020;127:1189–98.
2. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:8.
3. Kali Z, Cagiran FT, Kirici P, et al. Incidence, Characteristics, Maternal and Perinatal Outcomes of HELLP Syndrome. *Gynecol Reprod Health*. 2022;6(3):1–5.
4. Kasem AF, Alqenawy HB, Elgendi MA, et al. Corticosteroids for improving patient-relevant outcomes in HELLP syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24:487.

QUESITO 6: NELLE DONNE CON GRAVIDANZA COMPLICATA DA IPERTENSIONE CRONICA QUANDO È INDICATO L'ESPLETAMENTO DEL PARTO TRA LA 37° E LA 40° SETTIMANA?

Raccomandazione

Nelle donne con gravidanza complicata da ipertensione cronica, si suggerisce di programmare il parto tra 37^{+0} e 39^{+6} settimane di gestazione. In questo intervallo temporale, la decisione temporale sul timing del parto (tra 37^{+0} e 38^{+6} versus 38^{+0} e 39^{+6}) dovrebbe essere individualizzata tenendo conto della storia ostetrica e clinica della paziente (es. parità, controllo pressorio, tipo di terapia) e accompagnata da un adeguato counselling (*Raccomandazione condizionata a favore; qualità delle prove molto bassa*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La gestione del timing del parto nelle donne con ipertensione cronica non complicata rappresenta una decisione clinica complessa, in quanto occorre bilanciare i rischi materni derivanti dalla prosecuzione della gravidanza con quelli neonatali legati a una possibile induzione anticipata. L'obiettivo è ottimizzare gli esiti materni e perinatali, riducendo il rischio di progressione verso forme ipertensive severe e di complicanze correlate. Le evidenze disponibili provengono principalmente da studi osservazionali e da pochi trial randomizzati, con qualità metodologica complessivamente bassa (Hutcheon et al., 2011; Ram et al., 2018; Harper et al., 2016; Magee et al., 2024). I risultati indicano che **la programmazione del parto tra 38 e 39 settimane di gestazione riduce la probabilità di aggravamento dell'ipertensione e di sviluppo di preeclampsia o eclampsia, senza aumentare significativamente il rischio di morbilità o mortalità neonatale**. L'attesa oltre la 40^a settimana, al contrario, si associa a un progressivo incremento delle complicanze materne e perinatali. Le analisi di popolazione mostrano che i rischi contrastanti — prematurità e complicanze da gravidanza prolungata — tendono a bilanciarsi nelle gravidanze concluse intorno al termine (Koopmans et al., 2009; Harper et al., 2016). L'induzione del travaglio tra la 38^a e la 39^a settimana permette di **ridurre la necessità di interventi ostetrici d'urgenza e di migliorare la pianificazione assistenziale**. Al contrario, un'induzione troppo precoce (<38 settimane) può aumentare lievemente il rischio di morbilità neonatale legata all'immaturità, sebbene tali rischi rimangano generalmente limitati. L'induzione del travaglio di parto a termine di gravidanza è una pratica ampiamente fattibile e ben accettata dalle pazienti, soprattutto se preceduta da un adeguato counselling individualizzato che tenga conto del controllo pressorio, della terapia in corso e della storia ostetrica. L'induzione programmata non comporta costi aggiuntivi significativi rispetto alla gestione d'attesa e può ridurre le spese correlate alle complicanze severe. L'impatto organizzativo è modesto se sostenuto da protocolli condivisi. Complessivamente, il bilancio degli effetti è favorevole alla programmazione del parto tra la 38^a e la 39^a settimana di gestazione nelle donne con ipertensione cronica non complicata. Tale approccio consente di minimizzare i rischi materni e ottimizzare gli esiti neonatali, mentre l'attesa oltre la 40^a settimana appare associata a un aumento del rischio senza benefici aggiuntivi. La decisione finale deve comunque essere personalizzata, considerando il profilo clinico e le preferenze della paziente nell'ambito di un percorso di counselling strutturato.

Esito	Condotta di attesa	Induzione del travaglio	Effetto relativo (95% CI)	N (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
Composito materno grave	~12%	~13%	aRR 1,16 (0,72–1,87)	403 (1 RCT)	●○○○ Molto bassa	Trial WILL interrotto anticipatamente; nessuna differenza certa.
Preeclampsia/eclampsia	Variabile; ↑ oltre 38–39s	↓	RR 0,01 (0,00–0,15)*	~5.475 (2 coorti)	●○○○ Molto bassa	Riduzione osservata, ma ampia incertezza e confondimento.
Taglio cesareo	~36% a 39s	~29% a 38s	aRR 0,74 (0,57–0,95)	1.887 (coorte Ontario)	●○○○ Molto bassa	Minor TC con induzione a 38s; eterogeneità pratiche.
NICU >4 ore	~7%	~7%	aRD 0,3% (–5% a +6%)	403 (1 RCT)	●○○○ Molto bassa	Nessuna differenza clinicamente rilevante.
Composito neonatale grave/mortalità	Minimo a 39s; ↑ a 37s e ≥41s	Tende a ↓ a 39s	NNT ≈101 (39s vs attesa 1w)	227.977 (coorte USA)	●○○○ Molto bassa	39s bilancia meglio rischi contrastanti.
Mortalità perinatale	41s ≈3,5‰ vs 38s ≈1,0–1,1‰	↓ entro 39s	—	171.669 (coorte USA)	●○○○ Molto bassa	Rischio aumenta oltre 39–40s.
SGA (<10° centile)	—	—	Nessuna differenza certa	1 RCT + osservazionali	●○○○ Molto bassa	Nessun segnale consistente.

• RR: Relative Risk; aRR: adjusted Relative Risk; RD: Risk Difference; RCT: Randomized Controlled Trial; NNT: Number Needed to Treat

• Note e motivi di downgrade

1. Rischio di bias/indirettezza: molti dati da coorti retrospettive, esclusioni selettive, pratiche di induzione eterogenee → downgrade.
2. Imprecisione: campioni piccoli per alcuni esiti; trial RCT interrotto e con pochi eventi → downgrade.
3. Incoerenza: stime molto diverse tra studi/finestre → downgrade.

* La stima RR 0,01 deriva da studi retrospettivi <38s; estremamente imprecisa e a rischio bias.

Bibliografia:

1. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979–988.
2. Hutcheon JA, Lisonkova S, Magee LA, et al. Optimal timing of delivery in pregnancies with pre-existing hypertension. *BJOG*. 2011;118:49–54.
3. Harper LM, Biggio JR, Anderson S, Tita AT. Gestational age of delivery in pregnancies complicated by chronic hypertension. *Obstet Gynecol*. 2016;127(6):1101–1109.
4. Ram M, Berger H, Geary M, et al. Timing of delivery in women with chronic hypertension. *Obstet Gynecol*. 2018;132(3):669–677.
5. Magee LA, Kirkham K, Tohill S, et al. Determining optimal timing of birth for women with chronic or gestational hypertension at term: The WILL (When to Induce Labour to Limit risk in pregnancy hypertension) randomised trial. *PLoS Med*. 2024;21(11):e1004481.
6. Jeganathan S, Blitz MJ, Makol AK, et al. The optimal gestational age to deliver patients with chronic hypertension on antihypertensive therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023;36(1):2210727.
7. SOMANZ. *Hypertension in Pregnancy Guideline*. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; 2024.

QUESITO 7: NELLE DONNE CON GRAVIDANZA COMPLICATA DA IPERTENSIONE GESTAZIONALE È INDICATO L'ESPLETAMENTO DEL PARTO TRA LA 37° E LA 40° SETTIMANA DI GESTAZIONE?

Raccomandazione

Nelle donne con ipertensione gestazionale l'espletamento del parto è raccomandato a partire da 38^{+0} ed entro 39^{+6} settimane di gestazione (*Raccomandazione forte a favore, qualità delle prove moderata*).

L'espletamento del parto nelle donne con ipertensione gestazionale ad epoca $<38^{+0}$ non è suggerito e il rapporto rischio/beneficio al di sotto di questa settimana andrebbe valutato caso per caso (*Raccomandazione condizionata contro, qualità delle prove molto bassa*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La gestione ottimale del timing del parto nelle donne con ipertensione gestazionale rappresenta una decisione clinica complessa, finalizzata a bilanciare i rischi materni associati alla progressione della malattia con quelli fetali legati a un'eventuale induzione anticipata. L'induzione del travaglio a termine, in particolare a partire dalle 37–38 settimane, è stata proposta come strategia preventiva per ridurre la probabilità di complicanze materne severe, mantenendo al contempo un profilo di sicurezza accettabile per il neonato. Le evidenze provenienti da trial randomizzati e studi comparativi di alta qualità (Koopmans et al., 2009; Magee et al., 2024) indicano che **l'induzione del travaglio nelle donne con ipertensione gestazionale riduce significativamente la progressione verso forme severe della malattia, inclusa la preeclampsia, e diminuisce la necessità di taglio cesareo urgente**. Inoltre, tale approccio è associato a una riduzione della morbilità materna e a una minore incidenza di complicanze ostetriche acute, come la sindrome HELLP o il distacco di placenta. Gli **esiti perinatali risultano comparabili tra induzione e condotta di attesa**. Gli studi disponibili non mostrano un aumento significativo di morbidità neonatale, comprese le complicanze respiratorie o metaboliche. Tuttavia, l'induzione anticipata (<38 settimane) può comportare un modesto incremento del rischio di immaturità respiratoria o di ricovero in terapia intensiva neonatale, motivo per cui la programmazione dell'espletamento del parto deve essere attentamente calibrata in funzione della gravità materna e dell'età gestazionale. La procedura è ampiamente fattibile e ben accettata, soprattutto quando la decisione è condivisa con la paziente e accompagnata da un counseling informativo adeguato. Dal punto di vista organizzativo, l'induzione programmata consente una pianificazione più efficiente delle risorse ostetriche e un miglior coordinamento multidisciplinare. L'impatto economico complessivo è favorevole, poiché la prevenzione delle complicanze severe riduce i costi indiretti legati a ricoveri prolungati e trattamenti intensivi. Il bilancio complessivo degli effetti è chiaramente favorevole all'induzione del travaglio presso il termine di gravidanza, in particolare a partire da 38 settimane. Tale strategia riduce il rischio di aggravamento materno senza aumentare in modo significativo la morbilità neonatale. Le prove sono di qualità moderata e coerenti tra gli studi, supportando una **raccomandazione forte a favore dell'induzione a partire da 38^{+0} settimane**, con valutazione individualizzata nei casi di epoca gestazionale inferiore.

Outcome	Condotta di attesa	Induzione	Riduzione assoluta del rischio (95% CI)	N. partecipanti (studi)	Qualità della evidenza (GRADE)
Mortalità materna	0/403	0/403	Nessuna differenza	403 (WILL) + HYPITAT	●○○○ Molto bassa
Eclampsia	0 eventi	0 eventi	Nessuna differenza	HYPITAT	●○○○ Molto bassa
Preeclampsia	≈10%	≈7.4%	RD -10% (95%CI -0.18; -0.02)	403 (WILL)	●●●○ Moderata
Sindrome HELLP	3%	1%	RR 0.37 (95%CI 0.12–1.14)	756 (HYPITAT)	●●○○ Bassa
Taglio Cesareo non elettivo	26.7%	19.9%	RD -7% (95%CI -0.15;0.01)	403 (WILL)	●●●○ Moderata
Ricovero in Terapia Intensiva Neonatale	6.9%	7%	RD 0% (95%CI -5%;6%)	403 (WILL)	●●●○ Moderata
Distress respiratorio neonatale	71.4%	28.6%	Riduzione significativa	403 (WILL)	●●●○ Moderata
Peso <10° percentile	5.9%	4%	RD -2% (95%CI -7%;1%)	403 (WILL)	●●●○ Moderata

RR: Relative Risk; RD: Risk Difference

Bibliografia:

1. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtrip AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9694):979–988.
2. Magee LA, Kirkham K, Tohill S, Gkini E, Moakes CA, Dorling J, Green M, Hutcheon JA, Javed M, Kigozi J, Mol BWM, Singer J, Hardy P, Stubbs C, Thornton JG, von Dadelszen P; WILL Trial Study Group. Determining optimal timing of birth for women with chronic or gestational hypertension at term: The WILL (When to Induce Labour to Limit risk in pregnancy hypertension) randomised trial. *PLoS Med.* 2024;21(11):e1004481.

QUESITO 8: NELLE DONNE CON GRAVIDANZA COMPLICATA DA PREECLAMPSIA SENZA SEGNI DI COMPROMISSIONE MATERNA E/O FETALE È INDICATO L'ESPLETAMENTO DEL PARTO A 37 SETTIMANE?

Raccomandazione

Nelle donne con preeclampsia senza criteri di compromissione materna e/o fetale è suggerita la condotta di attesa fino a 37 settimane. (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove moderata*)

Nelle donne con preeclampsia che presentino almeno un criterio di compromissione materna e/o fetale l'espletamento del parto dovrebbe essere preso in considerazione a qualsiasi epoca gestazionale sulla base dei segni di compromissione materni e/o fetal manifestati (*Good practice statement*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La preeclampsia rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità materna e perinatale a livello mondiale. La gestione del timing del parto nelle forme senza segni di compromissione materna o fetale richiede un attento bilanciamento tra i rischi associati alla prosecuzione della gravidanza e quelli legati al parto anticipato. Le linee guida internazionali più recenti suggeriscono di superare la distinzione tra preeclampsia "lieve" e "severa", focalizzandosi piuttosto sulla presenza o assenza di segni di compromissione clinica o laboratoristica (SOMANZ, 2024). Le evidenze disponibili, sebbene derivate principalmente da studi osservazionali e da alcuni trial controllati, indicano che **nelle donne con preeclampsia accompagnata da criteri di compromissione materna o fetale, l'espletamento immediato del parto riduce in modo significativo la morbilità materna grave, inclusi eclampsia, danno renale acuto, edema polmonare e complicanze epatiche** (Jaber et al., 2022). Nei casi privi di segni di compromissione, l'induzione del travaglio a partire da 37 settimane riduce il rischio di progressione verso forme più severe della malattia senza incrementare la morbilità o mortalità neonatale (Koopmans et al., 2009). Tuttavia, nelle epoche gestazionali inferiori, il rischio principale resta quello legato alla prematurità e alle complicanze respiratorie neonatali, che devono essere bilanciate attentamente con la gravità del quadro materno.

L'espletamento del parto nei casi con compromissione materna o fetale consente di prevenire eventi acuti potenzialmente fatali e di ridurre l'incidenza di complicanze maggiori. L'induzione del travaglio a termine è una pratica consolidata, sicura e ben accettata, che non comporta un aumento significativo del rischio di taglio cesareo o di altre complicanze ostetriche. L'approccio attivo, oltre a migliorare la prognosi materna, è compatibile con una gestione organizzativa efficiente e non determina un aumento dei costi sanitari globali.

Il bilancio complessivo degli effetti è nettamente favorevole all'espletamento del parto nelle donne con preeclampsia che presentano segni di compromissione materna o fetale, indipendentemente dall'epoca gestazionale. Nelle forme senza compromissione, l'induzione del travaglio a partire da 37 settimane rappresenta una strategia sicura, efficace e coerente con le raccomandazioni delle principali linee guida internazionali.

Box 5. Definizione di segni di compromissione materna/fetale

Questo panel, in accordo con le linee guida internazionali è concorde sull'abbandonare la definizione di preeclampsia severa e di riferirsi alla condizione di preeclampsia con presenza/assenza di criteri di compromissione materna e fetale che vengono così definiti:

- Ipertensione arteriosa severa ($\geq 160/110$ mmHg) persistente e non controllata dalla combinazione di almeno 2 agenti antipertensivi
- Dolore epigastrico persistente e non responsivo agli antidolorifici che non sia giustificato da altre cause
- Presenza di sintomi neurologici: eclampsia, cefalea intrattabile, scotomi persistenti e ripetuti, alterazioni del sensorio
- Eclampsia
- Edema polmonare
- Stroke
- Infarto acuto del miocardio
- Anomalo e persistente incremento della creatinina al di sopra di 1.1 mg/dL
- Anomala riduzione delle piastrine o valore di piastrine $<50 \times 10^9/L$
- Anomalo e persistente aumento delle transaminasi
- Rottura epatica o ematoma sotto-capsulare epatico
- Distacco di placenta con evidenza di compromissione materna e/o fetale
- Condizione fetale non rassicurante sulla base dei reperti CTG e/o dell'esame ecografico

Outcome	N. studi (disegno)	Rischio relativo (95% CI)	Rischio assoluto con attesa	Differenza assoluta (per 1000)	Qualità evidenza (GRADE)
Mortalità materna	1 studio (osservazionale)	0.5% vs 0% (NS)	5/1000	≈0/1000	●○○○ Molto bassa
Eclampsia	1 studio (osservazionale)	5.7% vs 0% (p<0.0001)	57/1000	↓57/1000	●○○○ Molto bassa
Danno renale acuto	1 studio (osservazionale)	OR 4.39 (1.99–9.68)	27/1000	↑82/1000	●○○○ Molto bassa
Edema polmonare	1 studio (osservazionale)	OR 5.37 (1.94–14.88)	15/1000	↑61/1000	●○○○ Molto bassa
Emorragia postpartum	1 studio (osservazionale)	OR 4.89 (1.31–18.26)	9/1000	↑34/1000	●○○○ Molto bassa
Aumento enzimi epatici	1 studio (osservazionale)	OR 11.1 (5.8–21.2)	36/1000	↑258/1000	●○○○ Molto bassa
Riduzione piastrine	1 studio (osservazionale)	OR 8.98 (4.42–18.2)	30/1000	↑188/1000	●○○○ Molto bassa
Ricovero in terapia intensiva	1 studio (osservazionale)	OR 4.32 (1.13–16.5)	9/1000	↑30/1000	●○○○ Molto bassa
Ricovero in TIN >14gg	1 studio (osservazionale)	OR 1.09 (0.69–1.72)	814/1000	≈0	●○○○ Molto bassa

Tabella GRADE degli studi sulle donne con segni di compromissione materna e/o fetale

OR: Odd Ratio; NS: Non significativa

Bibliografia:

- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogstop AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9694):979–988.
- Jaber S, Jauk VC, Cozzi GD, Sanjanwala AR, Becker DA, Harper LM, Casey BM, Sinkey RG, Subramaniam A. Quantifying the additional maternal morbidity in women with preeclampsia with severe features in whom immediate delivery is recommended. Am J Obstet Gynecol MFM. 2022;4(3):100565.
- Shanmugalingam R, Barrett HL, Beech A, et al. A summary of the 2023 Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ) hypertension in pregnancy guideline. Med J Aust. 2024;220(11):582–591.

QUESITO 9: NELLE DONNE CON GRAVIDANZA COMPLICATA DA IPERTENSIONE, IL FOLLOW UP A BREVE TERMINE MIGLIORA LA SALUTE DELLA DONNA RISPETTO A UN FOLLOW UP A LUNGO TERMINE O A NESSUN FOLLOW UP?

Raccomandazione

Nelle donne con pregressi disordini ipertensivi in gravidanza, si suggerisce un follow-up a breve e a lungo termine al fine di identificare precocemente problematiche cardiovascolari e renali e programmare interventi precoci (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove molto bassa*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle donne che hanno sviluppato disordini ipertensivi della gravidanza (HDP), il periodo post-partum rappresenta una finestra clinica cruciale per l'identificazione precoce di complicanze cardiovascolari, renali e metaboliche. La letteratura evidenzia come tali pazienti presentino un **rischio significativamente aumentato di sviluppare ipertensione cronica, disfunzione endoteliale e malattie cardiovascolari a lungo termine** (Cutler et al., 2024; SOMANZ, 2023). L'adozione di un programma di follow-up strutturato nelle settimane e nei mesi successivi al parto consente una diagnosi tempestiva di ipertensione persistente e una migliore gestione della salute cardiovascolare complessiva. Studi prospettici e revisioni sistematiche (Steele et al., 2023; Cutler et al., 2024) dimostrano che il monitoraggio clinico e laboratoristico regolare, associato alla sorveglianza domiciliare della pressione arteriosa, favorisce un'identificazione precoce dei casi di ipertensione cronica e di danno d'organo subclinico. I protocolli di sorveglianza post-partum determinano un aumento delle diagnosi precoci e un più frequente avvio della terapia antipertensiva, ma non modificano in modo significativo la mortalità o la morbilità grave materna. L'effetto positivo è dunque legato principalmente all'identificazione precoce e alla continuità assistenziale. Le possibili criticità riguardano la scarsa aderenza ai controlli e l'impatto organizzativo sui servizi territoriali, che richiedono un'integrazione strutturata tra ospedale e medicina di comunità.

Il follow-up post-partum è generalmente ben accettato dalle pazienti, soprattutto quando è accompagnato da una comunicazione chiara sui rischi cardiovascolari futuri e da un percorso assistenziale integrato. È fattibile e sostenibile dal punto di vista economico, con costi contenuti e un potenziale risparmio legato alla prevenzione delle complicanze a lungo termine.

Complessivamente, il bilancio degli effetti è favorevole. Le evidenze, sebbene di qualità molto bassa e prevalentemente indirette, supportano l'adozione di programmi di sorveglianza post-partum strutturati per le donne con disordini ipertensivi della gravidanza, prevedendo controlli a breve termine (entro 3 mesi) e monitoraggio periodico a lungo termine per la prevenzione cardiovascolare e renale.

Outcome	Rischio con confronto*	Effetto relativo (95% CI)	Differenza assoluta (per 1000)**	N (studi; disegno)	Certezza GRADE	Commento
Diagnosi di ipertensione nel post-parto (≤ 3 –6 mesi)	200 per 1000	RR 2.11 (1.68–2.65)	+222/1000 (da +136 a +330)	2 studi (1 RCT, 1 non RCT)	●○○○ Molto bassa	Evidenza indiretta: l'effetto è sulla sorveglianza/diagnosi più che sull'incidenza 'vera'. Eterogeneità di protocolli.
Avvio di terapia antipertensiva (≤ 3 –6 mesi)	200 per 1000	aRR 1.03 (0.74–1.44)	+6/1000 (da –52 a +88)	3 RCT (713 pz)	●●○○ Bassa	Nessun chiaro aumento complessivo dell'avvio terapia; un RCT singolo ha mostrato più diagnosi e prescrizioni (RR 2,60), ma risultato non coerente.
Proteinuria persistente (≈ 3 mesi; 2 anni)	140 per 1000 (3 mesi) / 20 per 1000 (2 anni)	Non stimabile	—	5 studi osservazionali	●○○○ Molto bassa	Prevalenza $\approx 14\%$ a 3 mesi e $\approx 2\%$ a 2 anni dopo HDP; dato descrittivo/indiretto, senza confronto fra strategie di follow-up.
Riammissioni ospedaliere (≤ 6 settimane–3 mesi)	80 per 1000	RR 0.53 (0.19–1.52)	–38/1000 (da –65 a +42)	4 RCT;	●●○○ Moderata	Nessun effetto certo sulle riammissioni.
Accessi in Pronto Soccorso (≤ 6 settimane–3 mesi)	50 per 1000	RR 2.04 (1.01–4.09)	+52/1000 (da +1 a +156)	4 RCT	●●●○ Alta	Probabile aumento degli accessi in pronto soccorso con sorveglianza domiciliare

RR: Relative Risk; aRR: adjusted Relative Risk; RCT: Randomized Controlled Trial

* "Confronto" rappresenta usual care/follow-up non precoce/nessun follow-up.

** Differenze assolute calcolate applicando l'effetto relativo a un rischio ipotetico di base derivato dai range riportati; stime illustrate.

Bibliografia:

1. SOMANZ. *Hypertension in Pregnancy Guidelines 2023*. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand; 2023.
2. Cutler HR, Barr L, Sattwika PD, Frost A, Alkhodari M, Kitt J, Lapidaire W, Lewandowski AJ, Leeson P. Temporal patterns of pre- and post-natal target organ damage associated with hypertensive pregnancy: a systematic review. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31(1):77–99.
3. Steele DW, Adam GP, Saldanha IJ, Kanaan G, Zahradnik ML, Danilack-Fekete VA, Stuebe AM, Peahl AF, Chen KK, Balk EM. Postpartum Home Blood Pressure Monitoring: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2023;142(2):285–295.

QUESITO 10: NELLE DONNE CON DISORDINE IPERTENSIVO DELLA GRAVIDANZA, LA VALUTAZIONE EMODINAMICA CON METODICA NON INVASIVA O ECOCARDIOGRAFIA È UTILE NELLA DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DEI DISORDINI IPERTENSIVI?

Raccomandazione

Nelle donne con disordini ipertensivi della gravidanza la valutazione emodinamica mediante metodica non invasiva o mediante ecocardiografia dovrebbe essere offerta limitatamente ai contesti clinici di riferimento laddove i dispositivi siano disponibili ed in presenza di operatori che abbiano ricevuto un adeguato training nell'esecuzione e nell'interpretazione dei risultati.
(Good Practice Statement).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La valutazione emodinamica in gravidanza rappresenta un approccio diagnostico emergente, mirato a migliorare la comprensione dei meccanismi fisiopatologici dei disordini ipertensivi e a differenziare in modo più preciso le varie forme di ipertensione (gestazionale, cronica e preeclampsia). Tale valutazione consente di analizzare il profilo circolatorio materno e di individuare precocemente le donne a maggior rischio di complicanze materne e fetalı (Castleman et al., 2016; Vasapollo et al., 2020). Le evidenze disponibili mostrano **differenze significative nei parametri emodinamici tra le diverse forme di ipertensione in gravidanza**. In particolare, elevati valori di resistenza vascolare periferica e una ridotta funzione cardiaca sono stati associati a un **aumentato rischio di complicanze materne precoci, come preeclampsia severa, parto pretermine e sindrome HELLP, oltre che a esiti fetalı avversi quali restrizione della crescita intrauterina** (Valensise et al., 2006; Vasapollo et al., 2022). Nonostante tali associazioni, la qualità complessiva delle prove è molto bassa.

Gli studi disponibili sono eterogenei per metodologia, disegno e parametri utilizzati, e mancano cut-off diagnostici standardizzati e validazioni indipendenti. La numerosità dei campioni è ridotta e i risultati non sono sempre riproducibili, limitando la possibilità di trarre conclusioni definitive sull'accuratezza diagnostica e sull'utilità clinica di tali strumenti.

Dal punto di vista della sicurezza, non sono stati segnalati effetti avversi correlati all'uso delle metodiche emodinamiche.

Tuttavia, permangono criticità legate alla **disponibilità delle apparecchiature, alla formazione specifica degli operatori e alla variabilità dei risultati in relazione alla tecnica e all'esperienza del personale**. L'ecocardiografia rimane la metodica di riferimento, ma richiede competenze specialistiche avanzate; al contrario, le tecniche non invasive come USCOM e NICOM risultano più semplici e rapide, ma presentano limiti di accuratezza e riproducibilità (Vinayagam et al., 2017).

Sul piano organizzativo, la diffusione di tali metodiche implica costi legati all'acquisto delle apparecchiature e alla formazione del personale. Mancano studi di costo-efficacia specifici in ambito ostetrico, ma il potenziale vantaggio in termini di personalizzazione del monitoraggio e della gestione clinica potrebbe giustificare l'impiego selettivo nei centri di riferimento dotati di adeguata expertise.

Complessivamente, la valutazione emodinamica rappresenta uno strumento promettente per la caratterizzazione dei disordini ipertensivi della gravidanza e per la stratificazione del rischio materno e fetale. Tuttavia, le attuali evidenze non supportano il suo impiego routionario nella pratica clinica. L'utilizzo può essere considerato nei centri specialistici, nell'ambito di protocolli di ricerca o programmi di approfondimento diagnostico, in attesa di studi più robusti che definiscano parametri e soglie di riferimento affidabili.

Outcome	N° studi (disegno)	Risultati principali	Qualità della prova (GRADE)	Commenti
Accuratezza diagnostica	1 revisione sistematica (36 studi osservazionali) + 3 studi osservazionali aggiuntivi	TVR e parametri emodinamici differenziano i profili ipertensivi, ma i cutoff non sono univoci. Nessuna metanalisi disponibile.	●○○○ Molto bassa	Evidenze eterogenee, rischio di bias elevato, studi provenienti da pochi centri.
Stratificazione del rischio materno (complicanze severe: Preeclampsia, HELLP, parto <34 settimane)	2 studi osservazionali (ipertensione cronica e gestazionale)	Alcuni parametri (es. TVR elevata) mostrano associazione con complicanze precoci.	●○○○ Molto bassa	Risultati non consistenti, assenza di validazione esterna.
Stratificazione del rischio fetale (FGR, BW <10° centile, esiti neonatali avversi)	2 studi osservazionali	TVR elevata e CO ridotta correlate a FGR.	●○○○ Molto bassa	Dati preliminari, campioni piccoli, validità limitata.
Effetti avversi del test	Nessuno studio dedicato	Non riportati effetti clinici avversi; limiti legati a costi, dipendenza dall'operatore e accessibilità.	●●○○ Bassa	Nessun rischio diretto per la paziente, ma variabilità tecnica significativa.
Risorse necessarie / costo-efficacia	Nessuno studio	Ecocardiografia richiede competenze specialistiche; USCOM/NICOM più rapidi ma operator-dipendenti e non sempre disponibili.	●○○○ Molto bassa	Mancano studi di costo-efficacia in gravidanza.

TVR: Total Vascular Resistance; CO: Cardiac Output; FGR: Fetal Growth Restriction; BW: birthweight

Bibliografia:

1. Castleman JS, Ganapathy R, Taki F, Lip GY, Steeds RP, Kotecha D. Echocardiographic structure and function in hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):e004888.
2. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante A, Arduini D. Maternal total vascular resistance and concentric geometry: a key to identify uncomplicated gestational hypertension. *BJOG*. 2006;113(9):1044–1052.
3. Vasapollo B, Novelli GP, Gagliardi G, Farsetti D, Valensise H. Pregnancy complications in chronic hypertensive patients are linked to pre-pregnancy maternal cardiac function and structure. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):425.e1–425.e13.
4. Vasapollo B, Novelli GP, Farsetti D, Valensise H. Maternal peripheral vascular resistance at mid gestation in chronic hypertension as a predictor of fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):9834–9836.
5. Vinayagam D, Patey O, Thilaganathan B, Khalil A. Cardiac output assessment in pregnancy: comparison of two automated monitors with echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):32–38.

**QUESITO 11: NELLE DONNE CON DISORDINE IPERTENSIVO DELLA GRAVIDANZA, LA VALUTAZIONE
EMODINAMICA MEDIANTE METODICA NON INVASIVA O ECOCARDIOGRAFIA È EFFICACE NEL
MIGLIORARE GLI OUTCOME TERAPEUTICI (ES. RISPOSTA ALLA TERAPIA/NUMERO DI FARMACI
ASSUNTI, RIDUZIONE OUTCOME AVVERSI)?**

Raccomandazione

Nelle donne con gravidanza complicata da disordini ipertensivi, l'utilizzo della valutazione emodinamica per guidare la scelta della terapia antipertensiva dovrebbe essere considerato limitatamente ai contesti clinici di riferimento laddove i dispositivi siano disponibili ed in presenza di operatori che abbiano ricevuto un adeguato training nell'esecuzione e nell'interpretazione dei risultati.

(*Good Practice Statement*).

Come buona pratica clinica, laddove non sia disponibile una valutazione emodinamica, si suggerisce di considerare l'utilizzo del rapporto Pressione Arteriosa Media/Frequenza Cardiaca (PAM/FC) per la scelta della terapia antipertensiva.

(*Good Practice Statement*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

L'approccio terapeutico guidato dalla valutazione emodinamica rappresenta una strategia innovativa per la gestione dei disordini ipertensivi della gravidanza.

L'obiettivo è personalizzare la terapia antipertensiva in funzione del profilo cardiovascolare materno, ottimizzando il controllo pressorio e riducendo le complicanze materno-fetali (McLaughlin et al., 2018; Vasapollo et al., 2021).

Le evidenze disponibili, derivate da studi prospettici, osservazionali e da recenti trial randomizzati, suggeriscono che **il trattamento personalizzato basato sul profilo emodinamico consente un migliore controllo della pressione arteriosa e una riduzione del numero di farmaci necessari rispetto alla gestione tradizionale guidata dai soli valori pressori** (Stott et al., 2017; di Pasquo et al., 2024). Inoltre, tale approccio appare associato a un **minor rischio di complicanze severe, tra cui progressione a preeclampsia, sindrome HELLP e restrizione della crescita fetale** (Mulder et al., 2020; Masini et al., 2022).

Le metodiche utilizzate per la valutazione emodinamica includono l'ecocardiografia, il Doppler e i sistemi non invasivi di monitoraggio del flusso e della gittata cardiaca (USCOM, NICOM). Queste tecniche si sono dimostrate sicure e applicabili in ambito ostetrico, senza effetti avversi materni o fetali.

Tuttavia, la qualità delle prove è considerata bassa a causa della limitata numerosità campionaria e della variabilità metodologica tra gli studi. La validità clinica dei parametri emodinamici e la loro riproducibilità richiedono ulteriori studi di conferma (Bijl et al., 2019; Vasapollo et al., 2024).

Dal punto di vista della fattibilità, l'implementazione dell'approccio emodinamico risulta sostenibile nei centri di riferimento con personale formato e apparecchiature dedicate. L'accettabilità da parte delle pazienti è elevata, grazie alla natura non invasiva delle procedure e alla possibilità di un monitoraggio più personalizzato.

I costi iniziali legati all'acquisizione delle tecnologie e alla formazione degli operatori sono bilanciati da potenziali risparmi indiretti dovuti alla riduzione di complicanze e ricoveri ospedalieri (Vasapollo et al., 2023). Complessivamente, il bilancio degli effetti è favorevole all'uso della valutazione emodinamica per guidare la terapia antipertensiva nelle donne con disordini ipertensivi della gravidanza, soprattutto nei centri specializzati. Tuttavia, l'applicazione diffusa nella pratica clinica quotidiana richiede ulteriori validazioni e protocolli condivisi.

Esito	Rischio di bias	Incoerenza	Indirettazza	Imprecisione	Bias di pubblicazione	Qualità complessiva
Sindrome HELLP	Grave ↓	Non grave	Non grave	Grave ↓	Non rilevato	●○○○ Molto bassa
Preeclampsia/Eclampsia	Grave ↓	Non grave	Non grave	Non grave	Non rilevato	●●○○ Bassa
Abruptio Placenta	Grave ↓	Non grave	Non grave	Grave ↓	Non rilevato	●○○○ Molto bassa
Composito degli outcome critici (Sindrome HELLP, Preeclampsia, Abruptio Placenta)	Grave ↓	Non grave	Non grave	Non grave	Non rilevato	●●○○ Bassa
Ipertensione severa	Grave ↓	Non grave	Non grave	Non grave‡	Non rilevato	●●○○ Bassa
Restrizione della crescita fetale	Grave ↓	Non grave	Non grave	Non grave	Non rilevato	●●○○ Bassa
Parto pretermine (< 34 sett.)	Grave ↓	Grave ↓	Non grave	Non grave	Non rilevato	●○○○ Molto bassa
Morte perinatale/morte fetale	Grave ↓	Non grave	Non grave	Grave ↓	Non rilevato	●○○○ Molto bassa
Composito di tutti gli esiti (incl. RCT)	Grave ↓	Non grave	Non grave	Non grave	Non rilevato	●●○○ Bassa

Bibliografia:

- McLaughlin K, Scholten RR, Kingdom JC, Floras JS, Parker JD. Should Maternal Hemodynamics Guide Antihypertensive Therapy in Preeclampsia? *Hypertension*. 2018;71(4):550–556.
- Vasapollo B, Novelli GP, Valensise H. Hemodynamic guided treatment of hypertensive disorders in pregnancy: is it time to change our mind? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(22):3830–3831.
- Stott D, Papastefanou I, Paraschiv D, Clark K, Kametas NA. Serial hemodynamic monitoring to guide treatment of maternal hypertension leads to reduction in severe hypertension. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):95–103.
- di Pasquo E, Giannubilo SR, Valentini B, et al. The "Preeclampsia and Hypertension Target Treatment" study: a multicenter prospective study to evaluate the effectiveness of antihypertensive therapy based on maternal hemodynamic findings. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024;6(5):101368.
- Masini G, Foo LF, Tay J, et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1006–S1018.
- Mulder E, Ghossein-Doha C, Appelman E, et al. Study protocol for the randomized controlled EVA (early vascular adjustments) trial: tailored treatment of mild hypertension in pregnancy to prevent severe hypertension and preeclampsia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):775.
- Bijl RC, Valensise H, Novelli GP, et al. Methods and considerations concerning cardiac output measurement in pregnant women: recommendations of the International Working Group on Maternal Hemodynamics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(1):35–50.
- Vasapollo B, Novelli GP, Farsetti D, et al. NO donors on top of anti-hypertensive therapy reduces complications in chronic hypertensive pregnancies with hypodynamic circulation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;291:219–224.
- Vasapollo B, Zullino S, Novelli GP, et al. Maternal Hemodynamics from Preconception to Delivery: Position Statement of the Italian Association of Preeclampsia and Italian Society of Perinatal Medicine. *Am J Perinatol*. 2024;41(14):1999–2013.

QUESITO 12: NELLE DONNE CON DISORDINE IPERTENSIVO DELLA GRAVIDANZA, IL DOSAGGIO DEI FATTORI PLACENTARI È EFFICACE NELLA DIAGNOSI E NELLA CLASSIFICAZIONE DEI DISORDINI IPERTENSIVI E SI ASSOCIA AD UN MIGLIORAMENTO DEGLI ESITI MATERNI E FETALI?

Raccomandazione

Nei contesti dove sia disponibile l'uso di un test validato per il dosaggio dei biomarcatori, si suggerisce il dosaggio dello sFlt-1 e del PIgf con la sola finalità di escludere (rule-out) lo sviluppo di preeclampsia entro 1-4 settimane in donne con un sospetto clinico di tale complicanza (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità molto bassa*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle donne con disordini ipertensivi della gravidanza, il dosaggio dei fattori placentari — in particolare del rapporto tra il recettore solubile del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (sFlt-1) e il fattore di crescita placentare (PIGF) — è stato proposto come strumento di supporto per la diagnosi e la classificazione della preeclampsia.

Le prove disponibili mostrano che il rapporto sFlt-1/PIGF, **presenta una buona accuratezza diagnostica nell'escludere (rule-out)** lo sviluppo di preeclampsia entro 1-4 settimane in donne con sospetto clinico (Zeisler et al., 2016; Dragan et al., 2017; Duhig et al., 2019). La sensibilità aggregata si colloca intorno all'80% e la specificità al 90%. Tuttavia, la qualità complessiva delle evidenze è considerata molto bassa, a causa dell'eterogeneità dei disegni di studio e delle differenze metodologiche tra i test utilizzati.

Per quanto riguarda il **dosaggio isolato del PIgf**, le evidenze sono meno consistenti. Alcuni studi suggeriscono che il suo impiego possa ridurre il tempo alla diagnosi e il numero di accessi ambulatoriali (Chappell et al., 2013; Duhig et al., 2019), ma non sono state dimostrate riduzioni significative nella morbosità o mortalità materna e perinatale. In generale, il test PIgf appare utile come supporto alla valutazione clinica, ma non come strumento diagnostico autonomo.

Sui principali esiti clinici, come la progressione a preeclampsia severa o la comparsa di complicanze materne e fetal, i trial randomizzati non evidenziano differenze significative rispetto alla gestione standard. Alcuni segnali positivi, come la riduzione dei giorni di ricovero in terapia intensiva neonatale, non sono stati confermati da ulteriori studi di alta qualità (Cerdeira et al., 2019; Barton et al., 2020).

Dal punto di vista della sicurezza, non si registrano effetti indesiderati associati al test, né un incremento dei parti pretermine iatrogeni. Pertanto, il dosaggio del rapporto sFlt-1/PIGF può essere considerato un intervento sicuro. L'analisi economica rappresenta uno degli ambiti più solidi di evidenza: studi di costo-efficacia condotti in Europa e in Italia dimostrano che l'uso del test riduce i ricoveri non necessari e ottimizza l'impiego delle risorse, con un risparmio medio stimato tra 100 e 600 euro per paziente (Klein et al., 2016; Caillon et al., 2018).

Nel complesso, il bilancio tra benefici e rischi è favorevole all'impiego del dosaggio sFlt-1/PIGF come **test di esclusione** della preeclampsia nelle donne con sospetto clinico. Tuttavia, l'uso del test come strumento diagnostico autonomo o per guidare il timing del parto non è supportato da prove sufficienti.

Outcome	N° studi (disegno)	Risultati principali	Qualità della prova (GRADE)	Commenti
Sensibilità e specificità nella diagnosi di PE (sFlt-1/PIGF)	15 studi (RS + coorti prospettiche)	Sensibilità ~78–80%; Specificità ~84–92%	●○○○ Molto bassa	Elevata accuratezza per rule-out PE precoce (≤ 37 sett.), meno valida come unico test diagnostico.
Sensibilità e specificità PIGF	3 studi (coorti + RCT)	Moderata accuratezza diagnostica; utile per predire necessità di parto entro 14 gg	●●○○ Bassa	Utile come test addizionale, non raccomandato come unico criterio.
Time-to-delivery interval	2 RCT (PARROT, INSPIRE) + coorti	Riduzione tempo a diagnosi (PIGF) ma nessuna evidenza solida sul timing del parto	●●○○ Bassa	Nessun effetto chiaro sulla decisione di espletare il parto.
Complicanze materne (PE severa, HELLP, ecc.)	3 RCT (PARROT, INSPIRE, PARROT Ireland)	Differenze non significative negli outcome materni gravi	●○○○ Molto bassa	Alcuni segnali di riduzione complicate, ma dati insufficienti.
Complicanze fetali/neonatali	3 RCT	Nessuna differenza su mortalità/morbilità perinatale; ↓ giorni in TIN (PARROT)	●○○○ Molto bassa	Evidenza incerta; possibili benefici indiretti tramite miglior management.
Eventi avversi (parti pretermine iatrogeni)	3 RCT	Nessun aumento significativo	●●○○ Bassa	Uso dei test non anticipa il parto in assenza di indicazione clinica.
Risorse e costi	4 studi economici + Linee Guida internazionali	Costi 40–70€; risparmi 100–600€/paziente	●●●● Alta	Evidenza consistente che i test riducono ricoveri inutili.

RCT: Randomized Controlled Trial; TIN: Terapia Intensiva Neonatale

Bibliografia:

- Zeisler H, Hund M, Verloren S. The sFlt-1/PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1785–1795.
- Dragan I, Georgiou T, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia using sFlt-1/PIGF ratio cut-off of 38 at 30–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(1):73–77.
- Duhig KE, Myers J, Seed PT, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10183):1807–1818.
- Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013;128(19):2121–2131.
- Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, et al. Randomised interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE trial. *Hypertension*. 2019;74(4):983–990.
- Barton JR, Woelkers DA, Newman RB, et al. Placental growth factor predicts time to delivery in women with signs or symptoms of early preterm preeclampsia: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(3):259.e1–259.e11.
- Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156013.
- Caillon H, Tardif C, Dumontet E, Winer N, Masson D. Evaluation of sFlt-1/PIGF ratio for predicting and improving clinical management of pre-eclampsia. *Ann Lab Med*. 2018;38(2):95–101.

6.3 AREA RESTRIZIONE DI CRESCITA FETALE

QUESITO 1: NELLE DONNE CON FETO A RISCHIO DI RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE, L'UTILIZZO DI CRITERI BIOMETRICI E DOPPLER VELOCIMETRICI A FINI DIAGNOSTICI E DI GESTIONE MIGLIORA GLI ESITI MATERNI, FETO-NEONATALI E INFANTILI?

Raccomandazione

Nelle donne con feto a rischio di restrizione di crescita intrauterina (FGR), si suggerisce l'utilizzo a fini diagnostici di criteri biometrici e Doppler velocimetrici al fine di migliorare gli esiti materni, feto-neonatali e infantili

(Raccomandazione condizionata, a favore, qualità delle prove bassa).

Box 1. Criteri biometrici e Doppler velocimetrici (in assenza di anomalie congenite)

FGR PRECOCE <32⁺ settimane

1 o più criteri tra i seguenti:

- CA < 3° centile
- PFS < 3° centile
- Diastole assente o invertita in AO

oppure

2 o più criteri tra i seguenti:

- CA o PFS < 10° centile
- Indice di pulsatilità medio AAUU > 95° centile
- Indice di pulsatilità in AO > 95° centile

FGR TARDIVO ≥32⁺ settimane

1 o più criteri tra i seguenti:

- CA < 3° centile
- PFS < 3° centile

oppure

2 o più criteri tra i seguenti:

- CA o PFS < 10° centile
- Diminuzione della misurazione della CA o del PFS di almeno due quartili (50 centili)
- CPR < 5° centile o indice di pulsatilità in AO > 95° centile

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La restrizione della crescita fetale rappresenta una condizione clinica di grande rilevanza per la salute materno-fetale, associata a un aumento del rischio di complicanze perinatali e di esiti avversi a lungo termine. Il riconoscimento tempestivo di questa condizione è essenziale per migliorare gli esiti e ridurre la mortalità e la morbilità correlate. Le evidenze disponibili indicano che l'integrazione dei parametri biometrici con la valutazione Doppler dei flussi feto-placentari migliora significativamente la capacità diagnostica della restrizione della crescita fetale rispetto all'uso dei soli criteri biometrici. L'analisi Doppler dell'arteria ombelicale, dell'arteria cerebrale media e del dotto venoso consente di identificare precocemente i fetti a rischio di compromissione, ottimizzando la gestione ostetrica e la tempistica del parto (Alfirevic et al., 2017; Lees et al., 2015; Lees et al., 2022).

Gli effetti desiderabili dell'approccio combinato includono una migliore identificazione dei fetti realmente compromessi, una riduzione delle decisioni ostetriche inappropriate e una più efficace sorveglianza delle gravidanze a rischio. Studi randomizzati e metanalisi hanno mostrato che l'impiego del Doppler nei contesti ad alto rischio è associato a una riduzione della mortalità perinatale e a un miglioramento degli esiti neonatali a lungo termine (Morris et al., 2011; Lees et al., 2015).

Gli effetti indesiderabili sono trascurabili. L'esame Doppler è non invasivo, sicuro e ben tollerato; richiede tuttavia un'adeguata formazione degli operatori per garantire l'accuratezza e la riproducibilità delle misurazioni (Gordijn et al., 2016; Morris et al., 2024).

In termini di fattibilità e accettabilità, la metodica è ampiamente implementabile nei contesti clinici, compatibile con le risorse disponibili e accettata dalle gestanti. Il bilancio complessivo tra benefici e rischi risulta chiaramente favorevole all'uso integrato di biometria e Doppler. La qualità complessiva delle prove è considerata moderata, con coerenza interna e plausibilità biologica elevate.

In sintesi, l'impiego combinato dei parametri biometrici e dei flussi Doppler rappresenta l'approccio diagnostico di scelta per il riconoscimento precoce della restrizione della crescita fetale, consentendo una gestione personalizzata e clinicamente efficace delle gravidanze a rischio (Lees et al., 2022)

Outcome	Popolazione	Confronto	Intervento	Stima dell'effetto (IC 95%)	Numero di studi / tipo di evidenza	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti / Note
Mortalità perinatale	Donne ad alto rischio di restrizione di crescita	Solo biometria	Biometria + Doppler	RR 0,71 (0,52–0,98)	9 RCT (Cochrane 2017)	●●○○ Bassa	Riduzione significativa della mortalità perinatale con uso del Doppler ombelicale.
Parto pretermine	Donne ad alto rischio di restrizione di crescita	Solo biometria	Biometria + Doppler	Nessuna differenza significativa	9 RCT (Cochrane 2017)	●●○○ Bassa	Il Doppler riduce le induzioni, ma non incide sul tasso di parto pretermine.
Peso alla nascita <10° percentile	Feti ad alto rischio	Solo biometria	Biometria + Doppler	LR ⁺ 3,76 (2,96–4,76); LR ⁻ 0,52 (0,45–0,61)	Metanalisi osservazionali (2011)	●●●○ Moderata	Doppler predittivo di basso peso alla nascita, ma non riduce l'incidenza.
Disabilità neurologica maggiore a 2 anni	FGR 26–32 settimane	Gestione senza Doppler venoso	Gestione con Doppler DV + CTG-STV	95% senza disabilità vs 85% nel gruppo standard	1 RCT (TRUFFLE 2015)	●●●○ Moderata	Miglioramento significativo degli esiti neuroevolutivi a 2 anni.
Modalità di parto (taglio cesareo)	Gravide ad alto rischio	Solo biometria	Biometria + Doppler	RR 0,90 (0,84–0,97)	9 RCT (Cochrane 2017)	●●○○ Bassa	Riduzione del ricorso al taglio cesareo con uso del Doppler.
Compromissione fetale/neonatale	Popolazioni ad alto rischio	Solo biometria	Biometria + Doppler	LR ⁺ 3,41 (2,68–4,34); LR ⁻ 0,55 (0,48–0,62)	Metanalisi osservazionali	●●●○ Moderata	Buona accuratezza diagnostica per identificare compromissione fetale.
Effetti indesiderati	Tutte le popolazioni	—	—	Nessuno segnalato	Nessuno studio specifico	●●●○ Moderata	Non sono emersi effetti avversi dall'utilizzo del Doppler.

RCT: Randomized Controlled Trial; IC=Intervallo di Confidenza; LR=Likelihood ratio; RR=Relative Ratio

Bibliografia:

- Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007529. doi:10.1002/14651858.CD007529.pub4.
- Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(2):135–142.
- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333–339.

4. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al.; TRUFFLE study group. 2-year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9983):2162–2172.
5. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(3):366–378.
6. Morris RK, Johnstone E, Lees C, Morton V, Smith G; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Investigation and Care of a Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth-Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 31). *BJOG*. 2024;131(9):e31–e80.

QUESITO 2: NELLE DONNE CON DIAGNOSI DI RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE DI EPOCA GESTAZIONALE <34 SETTIMANE, L'ESECUZIONE DI PROFILASSI CON CORTICOSTEROIDI NEL CASO IN CUI SI PROSPETTI LA NECESSITÀ DI ESPLETARE IL PARTO PRIMA DEL TERMINE DI GRAVIDANZA MIGLIORA GLI ESITI?

Raccomandazione

Nelle donne con diagnosi di restrizione della crescita fetale di epoca gestazionale $<34^{+0}$ settimane, si suggerisce l'esecuzione di profilassi corticosteroidea nel caso in cui si prospetti la necessità di espletare il parto in epoca gestazionale $<34^{+0}$ ed entro sette giorni dalla somministrazione dell'intervento (*Raccomandazione condizionata, a favore, qualità delle prove bassa*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Le evidenze disponibili mostrano che la profilassi corticosteroidea nelle gravidanze complicate da restrizione della crescita fetale con indicazione a parto pretermine entro 34 settimane riduce in modo rilevante la mortalità neonatale e migliora gli esiti respiratori e neurologici a breve termine.

Le principali revisioni sistematiche e linee guida internazionali confermano che la somministrazione di corticosteroidi antenatali in questa popolazione ad alto rischio è efficace nel **ridurre la mortalità e la morbidità perinatale, pur in presenza di un aumento moderato dell'incidenza di ipoglicemia neonatale** (Blankenship et al., 2020; Saito et al., 2023).

L'effetto benefico della terapia corticosteroidea si manifesta quando il parto **avviene entro sette giorni dalla somministrazione**, sottolineando **l'importanza del corretto timing dell'intervento** (Stock et al., 2022).

Non emergono prove di un diverso bilancio rischio-beneficio nei feti con restrizione della crescita rispetto ai pretermine di pari età gestazionale, né evidenze che suggeriscano controindicazioni specifiche (Morris et al., 2024).

Gli effetti desiderabili comprendono la riduzione delle complicanze respiratorie (sindrome da distress respiratorio e necessità di ventilazione meccanica), della displasia broncopolmonare e delle sequele neurologiche a lungo termine, mentre gli effetti indesiderabili più rilevanti sono rappresentati dall'aumento del rischio di ipoglicemia neonatale, che tuttavia appare gestibile e non tale da modificare il bilancio complessivo dell'intervento (Gyamfi-Bannerman et al., 2016; Saito et al., 2023).

L'intervento risulta altamente accettabile e fattibile nel contesto clinico nazionale, dove la profilassi corticosteroidea rappresenta già una pratica consolidata per le gravidanze a rischio di parto pretermine. La qualità delle prove è considerata complessivamente **bassa**, per la predominanza di studi osservazionali e metanalisi di evidenze indirette, ma coerente e biologicamente plausibile.

Nel bilancio complessivo, la profilassi corticosteroidea in caso di FGR con probabile parto prima delle 34 settimane presenta un chiaro vantaggio in termini di esiti neonatali e una buona sostenibilità economica.

Esito (tempo di valutazione)	Effetto relativo (95% CI)	Partecipanti (studi)	Certezza delle evidenze (GRADE)	Commenti/Note
Parto pretermine	Non stimabile	Studi osservazionali	●●○○ Bassa	Popolazione già <34 settimane; non disponibili stime comparative pertinenti.
Ipoglicemia neonatale	OR 2.01 (1.16–3.48)	Studi osservazionali	●●○○ Bassa	Aumento del rischio in SGA/FGR; monitoraggio glicemico raccomandato.
Ventilazione meccanica	OR 0.42 (0.26–0.66)	Studi osservazionali	●●○○ Moderata	Riduzione della necessità di ventilazione meccanica.
Displasia broncopolmonare	OR 1.11 (0.88–1.41)	Studi osservazionali	●●○○ Bassa	Nessuna differenza significativa.
Encefalopatia ipossico-ischemica (proxy IVH/PVL)	OR 0.82 (0.56–1.20)	Studi osservazionali	●●○○ Bassa	Nessuna differenza significativa; uso di IVH/PVL come proxy.
Morte neonatale	OR 0.63 (0.46–0.86)	6,387(Studi osservazionali)	●●○○ Bassa	Riduzione della mortalità nei nati SGA pretermine.
Disabilità neurologica (cognitiva/motoria/sensoriale)	OR 0.69 (0.57–0.84)	Metanalisi	●●○○ Bassa	Riduzione dopo singolo ciclo; indiretta rispetto a FGR/SGA specifici.
Enterocolite necrotizzante (NEC)	OR 0.93 (0.70–1.22)	Studi osservazionali	●●○○ Bassa	Nessuna differenza significativa.
Morte o disabilità permanente a 2 anni	OR 0.39 (0.17–0.90)	Studi osservazionali	●●○○ Bassa	Riduzione dell'esito composito; alcune analisi includono popolazioni non esclusivamente pretermine.

OR: Odd Ratio; FGR: Fetal Growth Restriction; SGA:Small for Gestational Age

Bibliografia:

- Stock SJ, Thomson AJ, Papworth S; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality: Green-top Guideline No. 74. *BJOG*. 2022;129(8):e35–e60.
- Morris RK, Johnstone E, Lees C, Morton V, Smith G; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Investigation and Care of a Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 31). *BJOG*. 2024;131(9):e31–e80.
- Blankenship SA, Brown KE, Simon LE, Stout MJ, Tuuli MG. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(2):100215.
- Saito K, Nishimura E, Ota E, Namba F, Swa T, Ramson J, et al. Antenatal corticosteroids in specific groups at risk of preterm birth: a systematic review. *BMJ Open*. 2023;13(9):e065070.

5. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al.; NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*.2016;374(14):1311–1320.
6. Sebastian E, Bykersma C, Eggleston A, Eddy KE, Chim ST, Zahroh RI, et al. Cost-effectiveness of antenatal corticosteroids and tocolytic agents in the management of preterm birth: a systematic review. *EClinicalMedicine*.2022;49:101496.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Preterm Labour and Birth* (NG25). London: NICE; 2015 (updated 2019).

QUESITO 3: NELLE DONNE CON DIAGNOSI DI RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE IN CUI VI SIA INDICAZIONE ALL’ESPLETAMENTO DEL PARTO, IL RICORSO AL TAGLIO CESAREO IN ELEZIONE MIGLIORA GLI ESITI RISPETTO ALL’INDUZIONE DEL TRAVAGLIO?

Raccomandazione

Nelle donne con diagnosi di restrizione di crescita fetale in cui vi sia l’indicazione all’espletamento del parto il ricorso al taglio cesareo dovrebbe essere considerato nei fetti con variabilità a breve termine (short-term-variability, STV) anomala alla CTG computerizzata e/o alterazioni del flusso telediastolico nel dotto venoso (onda “a” azzerata o invertita) e/o flusso diastolico in arteria ombelicale assente o invertito. (*Good Practice Statement*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle gravidanze complicate da restrizione della crescita fetale, la scelta della modalità di parto rappresenta un aspetto cruciale per la prognosi perinatale. Poiché non esistono trattamenti in grado di modificare la condizione patologica di base, il *timing* e la modalità del parto assumono un ruolo determinante per gli esiti materni e fetali (GRIT Study Group, 2003; Lees et al., 2015).

Le evidenze disponibili provengono prevalentemente da studi osservazionali e trial non comparativi, che valutano in modo indiretto gli esiti del taglio cesareo elettivo rispetto all’induzione del travaglio. Nei casi di **FGR precoce con compromissione fetale documentata**, in particolare con flussi Doppler patologici a livello dell’arteria ombelicale o del dotto venoso, o con significativa riduzione della variabilità a breve termine alla cardiotocografia computerizzata, il **taglio cesareo elettivo** è associato a una maggiore sicurezza per il feto e a una riduzione della mortalità perinatale (Lees et al., 2015; Nicolaides et al., 1989). In questi contesti, il travaglio comporta un rischio elevato di ipossia acuta e di esiti neurologici avversi, rendendo l’induzione un’opzione non sicura.

Nei casi di **FGR tardivo**, con parametri Doppler normali o solo lievemente alterati, l’induzione del travaglio può essere considerata un’opzione praticabile. Tuttavia, la letteratura segnala un aumento del rischio di taglio cesareo urgente o emergente per segni di compromissione fetale intrapartum, sottolineando la necessità di un **monitoraggio continuo** e della disponibilità immediata di assistenza ostetrica specialistica (Familiari et al., 2020).

Gli **effetti desiderabili** del taglio cesareo elettivo nei casi di compromissione fetale severa includono una minore incidenza di eventi ipossici e un miglioramento della sopravvivenza neonatale. Gli **effetti indesiderabili** sono rappresentati principalmente dall’aumento della morbilità materna chirurgica e dei tempi di degenza, che tuttavia risultano accettabili in presenza di un beneficio fetale potenziale.

L’intervento è considerato **fattibile e accettabile** nei contesti clinici dotati di risorse ostetriche adeguate, e risulta coerente con le linee guida internazionali sulla gestione della FGR. La **qualità complessiva delle prove** è classificata come **molto bassa**, per la mancanza di studi randomizzati controllati e per l’affidamento a evidenze indirette e al consenso esperto. Tuttavia, la coerenza dei risultati e la plausibilità fisiopatologica sostengono l’applicazione di tale strategia.

Nel complesso, il **bilancio tra benefici e rischi** è favorevole al taglio cesareo elettivo nei casi di FGR con compromissione fetale documentata, mentre l’induzione del travaglio può essere considerata nei casi non complicati, con attento monitoraggio fetale intrapartum.

Bibliografia:

1. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al.; TRUFFLE study group. 2-year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9983):2162–2172. doi:10.1016/S0140-6736(14)62049-3.
2. GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003;110(1):27–32. doi:10.1046/j.1471-0528.2003.02014.x.
3. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(4):996–1001. doi:10.1016/0002-9378(89)90770-9.
4. Familiari A, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, Vergani P, Buca D, et al. Adverse intrapartum outcome in pregnancies complicated by small for gestational age and late fetal growth restriction undergoing induction of labor with Dinoprostone, Misoprostol or mechanical methods: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:455–467. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.020.

QUESITO 4: NELLE DONNE CON GRAVIDANZA COMPLICATA DA RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE L'INVIO PRESSO CENTRI DI RIFERIMENTO AI FINI DEL MONITORAGGIO, DEL RICOVERO E DELLA GESTIONE MIGLIORA GLI ESITI DELLA GRAVIDANZA?

Raccomandazione

Nelle donne con gravidanza complicata da restrizione della crescita fetale <34 settimane si raccomanda l'invio presso centri di riferimento con la finalità di ottimizzare il monitoraggio, il ricovero e la gestione (*Good Practice Statement*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle gravidanze complicate da restrizione della crescita fetale, la qualità del monitoraggio, la competenza del personale e la disponibilità di risorse specialistiche rappresentano fattori determinanti per la prognosi perinatale. Le evidenze disponibili, sebbene indirette, indicano che l'assistenza in centri di riferimento ad alta specializzazione, dotati di competenze multidisciplinari e di un servizio di terapia intensiva neonatale, migliora la capacità di monitoraggio e la tempestività degli interventi ostetrici (Lasswell et al., 2010; Healy et al., 2019).

Non sono disponibili studi randomizzati o osservazionali comparativi che abbiano valutato direttamente l'efficacia dell'invio a centri di riferimento rispetto alla gestione in strutture di primo livello. Tuttavia, le metanalisi e le raccomandazioni internazionali mostrano che la regionalizzazione dell'assistenza perinatale e la gestione dei casi di FGR in contesti altamente specializzati si associano a una riduzione significativa della mortalità e morbilità neonatale nei nati pretermine o con peso molto basso alla nascita (Lasswell et al., 2010).

Gli **effetti desiderabili** dell'invio a centri di riferimento comprendono un miglioramento potenziale della sopravvivenza perinatale, una riduzione delle complicanze neonatali gravi e una più appropriata tempistica del parto. Gli **effetti indesiderabili** sono considerati irrilevanti, poiché non emergono evidenze di rischi aggiuntivi o di peggioramento degli esiti materni o fetal associati al trasferimento della gestione.

Dal punto di vista organizzativo, l'intervento comporta un maggiore impiego di risorse logistiche e assistenziali, ma non si evidenziano costi sproporzionati rispetto ai benefici clinici ottenuti. L'invio sistematico ai centri di riferimento è considerato **altamente fattibile** nei contesti dotati di una rete perinatale strutturata ed è **ampiamente accettabile** sia dai professionisti sia dalle donne, garantendo equità di accesso a cure di alta qualità.

Nel complesso, la **certezza delle prove** è **molto bassa**, a causa della natura indiretta delle evidenze, ma la coerenza tra raccomandazioni internazionali ed esperienza clinica consolidata supporta fortemente l'intervento. Il **bilancio tra benefici e rischi** risulta nettamente favorevole all'invio delle gravidanze con FGR presso centri di riferimento, soprattutto quando l'età gestazionale è inferiore a 34 settimane o in presenza di segni di compromissione fetale.

In sintesi, il gruppo di lavoro considera l'invio ai centri di riferimento una **buona pratica clinica** che dovrebbe essere applicata sistematicamente, al fine di garantire il miglior monitoraggio materno-fetale possibile e una gestione tempestiva delle complicanze, migliorando la sicurezza e la prognosi per madre e neonato.

Bibliografia:

1. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-- birth-- weight and very preterm infants: a meta-- analysis. JAMA Sep 01 2010;304(9):992–1000. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1226>
2. Healy P, Gordijn SJ, Ganzevoort W, Beune IM, Baschat A, Khalil A, Kenny L, Bloomfield FH, Daly M, Kirkham J, Devane D, Papageorgiou AT. A Core Outcome Set for the prevention and treatment of fetal GROWth restriction: deVeloping Endpoints: the COSGROVE study. Am J Obstet Gynecol. 2019 Oct;221(4):339.e1-339.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.039. Epub 2019 May 29. PMID: 31152710

QUESITO 5: NELLE PAZIENTI CON DIAGNOSI DI RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE L'ESECUZIONE DI UNA AMNIOCENTESI DIAGNOSTICA RISPETTO ALLA SUA NON ESECUZIONE MIGLIORA GLI ESITI FETALI, NEONATALI E INFANTILI?

Raccomandazione

Nelle pazienti con diagnosi di restrizione della crescita fetale precoce (<32 settimane), si suggerisce l'esecuzione di amniocentesi diagnostica (*Raccomandazione condizionata, a favore, qualità delle prove moderata*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle gravidanze complicate da restrizione della crescita fetale, l'identificazione della causa sottostante è cruciale per definire la prognosi e orientare la gestione clinica. In questo contesto, l'amniocentesi diagnostica può contribuire a **chiarire l'eziologia genetica o cromosomica della condizione, fornendo informazioni utili per la consulenza alla coppia e per la pianificazione ostetrica e neonatale** (Mone et al., 2023; Pauta et al., 2023). Le evidenze disponibili provengono principalmente da studi osservazionali e revisioni sistematiche condotte su popolazioni con restrizione della crescita fetale precoce (Mellis et al., 2022; Mone et al., 2023). Non sono però disponibili studi comparativi che abbiano valutato l'impatto dell'esecuzione dell'amniocentesi sugli esiti perinatali o neonatali. Pertanto, le conclusioni si basano su evidenze indirette e sul consenso di esperti. Gli **effetti desiderabili** dell'amniocentesi riguardano la possibilità di ottenere una diagnosi eziologica più precisa, che consente di distinguere i casi di origine genetica da quelli placentari, orientando in modo più appropriato la gestione clinica, la consulenza riproduttiva e la pianificazione delle gravidanze future (Pauta et al., 2023). L'identificazione di una causa genetica severa o non compatibile con la vita permette inoltre una gestione più tempestiva e consapevole del percorso assistenziale e decisionale. Gli **effetti indesiderabili** sono legati principalmente al rischio procedurale di aborto o parto pretermine, ma nelle pratiche attuali, con operatori esperti e l'impiego del controllo ecografico continuo, tali rischi sono considerati molto bassi e non tali da modificare il bilancio complessivo dell'intervento (Mellis et al., 2022). Dal punto di vista della **fattibilità**, l'amniocentesi è ampiamente disponibile nei centri di riferimento e può essere facilmente integrata nei percorsi di diagnosi prenatale multidisciplinari. L'intervento è **accettabile** per la maggior parte delle coppie, purché sia garantita una consulenza genetica qualificata pre e post procedurale, con un'informazione chiara sui rischi e sui benefici. Il bilancio complessivo tra benefici e rischi appare favorevole all'intervento nei casi di restrizione della crescita fetale precoce, specialmente quando la diagnosi ecografica è associata a anomalie strutturali o a profili Doppler velocimetrici non suggestivi di insufficienza placentare (normale pulsatilità ombelicale ed utero-placentare). Nelle forme tardive e isolate, invece, l'utilità diagnostica dell'amniocentesi appare più limitata e la decisione deve essere individualizzata. Nel complesso, il gruppo di lavoro ritiene che l'amniocentesi diagnostica debba essere **considerata nelle gravidanze con restrizione della crescita fetale precoce o associata a anomalie strutturali**, mentre la sua esecuzione di routine nei casi di FGR tardivo isolato non è giustificata.

Bibliografia:

1. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2022;42(6):662–685. doi:10.1002/pd.6115.
2. Mone F, Mellis R, Gabriel H, Baptiste C, Giordano J, Wapner R, Chitty LS. Should we offer prenatal exome sequencing for intrauterine growth restriction or short long bones? A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(4):409–417.e4. doi:10.1016/j.ajog.2022.09.045.
3. Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Meler E, Otaño J, Borrell A. Diagnostic yield of exome sequencing in isolated fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2023;43(5):596–604. doi:10.1002/pd.6339.

QUESITO 6: NELLE DONNE CON DIAGNOSI DI RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE, L'IMPIEGO DELLA CARDIOTOCOGRAFIA COMPUTERIZZATA MIGLIORA GLI ESITI FETALI, NEONATALI E INFANTILI, RISPETTO ALL' IMPIEGO DELLA CARDIOTOCOGRAFIA CONVENZIONALE?

Raccomandazione

Nelle donne con feto affetto da restrizione di crescita intrauterina si suggerisce si suggerisce l'utilizzo della cardiotocografia computerizzata rispetto a quella convenzionale laddove disponibile (*Raccomandazione condizionata, a favore, qualità delle prove moderata*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle gravidanze complicate da restrizione della crescita fetale, il monitoraggio del benessere fetale è cruciale per individuare precocemente segni di compromissione e decidere il momento ottimale del parto, bilanciando i rischi di ipossia fetale e prematurità. La cardiotocografia computerizzata (cCTG) rappresenta un'evoluzione della CTG convenzionale, consentendo una valutazione quantitativa e oggettiva della variabilità della frequenza cardiaca fetale, in particolare della variabilità a breve termine (STV), parametro strettamente correlato allo stato ossigenativo del feto (Wolf et al., 2017; Lees et al., 2015).

Non sono disponibili studi randomizzati che confrontino direttamente la cCTG con la CTG tradizionale. Tuttavia, evidenze indirette, provenienti da studi sul monitoraggio delle forme precoci di FGR, indicano che **l'impiego della cCTG, soprattutto in combinazione con il Doppler del dotto venoso, migliora la tempestività delle decisioni cliniche riguardo al timing del parto**, riducendo il rischio di morte intrauterina e di danni neurologici gravi (Lees et al., 2013; Graupner et al., 2019).

Gli effetti desiderabili della cCTG includono una maggiore accuratezza e standardizzazione dell'interpretazione, la riduzione della variabilità soggettiva e un potenziale miglioramento degli esiti perinatali grazie all'identificazione precoce della compromissione fetale. Tali benefici risultano clinicamente rilevanti, in particolare nelle forme precoci di FGR, dove le decisioni ostetriche richiedono un delicato equilibrio tra la prosecuzione della gravidanza e la sicurezza del feto (Lees et al., 2015). Gli effetti indesiderabili dell'uso della cCTG sono minimi o trascurabili. Il principale potenziale svantaggio consiste in un aumento del numero di parti pretermine "iatrogeni", conseguenti a una maggiore sensibilità della metodica nel rilevare segni precoci di compromissione; tuttavia, tale effetto è considerato proporzionato e coerente con l'obiettivo di prevenire danni fetalirreversibili.

La certezza complessiva delle evidenze è ritenuta moderata per le FGR precoci e bassa per le tardive, poiché i dati derivano principalmente da studi indiretti e da esperienze cliniche consolidate. Nonostante ciò, la coerenza dei risultati e la plausibilità fisiopatologica sostengono un bilancio favorevole all'impiego della cCTG rispetto alla CTG convenzionale.

Dal punto di vista della **fattibilità**, la cCTG richiede apparecchiature dedicate e software di analisi specifici, ma è facilmente integrabile nei centri di riferimento già dotati di sistemi di sorveglianza fetale avanzata. L'intervento è considerato **accettabile** sia per i professionisti, grazie alla standardizzazione dell'interpretazione, sia per le pazienti, che non percepiscono differenze pratiche nella procedura rispetto alla CTG tradizionale.

In conclusione, il **bilancio tra benefici e rischi** è favorevole alla cCTG rispetto alla CTG convenzionale, soprattutto nei casi di FGR precoce, per i quali la metodica offre un vantaggio in termini di monitoraggio, sicurezza e supporto decisionale nella pianificazione del parto

Outcome	Effetto relativo (95% CI)	Certezza delle evidenze (GRADE)	Commenti/Note
Morte intrauterina	Non stimabile	Nessuno studio incluso	Nessun confronto diretto cCTG vs CTG; atteso miglioramento della decisione sul timing nelle forme precoci.
Encefalopatia ipossico-ischemica	Non stimabile	Nessuno studio incluso	Assenza di studi comparativi; possibile riduzione indiretta con monitoraggio più sensibile alle alterazioni.
Morte neonatale	Non stimabile	Nessuno studio incluso	Nessun confronto diretto; gestione del timing basata su cCTG+Dotto venoso ha mostrato benefici nelle forme precoci.
Disabilità neurologica, cognitiva, motoria, sensoriale	Non stimabile	Nessuno studio incluso	Benefici a lungo termine suggeriti indirettamente da strategie che includono STV nelle decisioni sul parto pretermine.
Displasia broncopolmonare	Non stimabile	Nessuno studio incluso	Correlata soprattutto alla prematurità; nessuna evidenza di differenze tra cCTG e CTG.
Ventilazione meccanica	Non stimabile	Nessuno studio incluso	Incidenza dipende dall'epoca gestazionale; assenza di confronti diretti cCTG vs CTG.
Enterocolite necrotizzante	Non stimabile	Nessuno studio incluso	Evento legato alla prematurità; nessuna evidenza di differenze fra strategie di monitoraggio.
Parto pretermine (importante, non critico)	Non stimabile	Nessuno studio incluso	Maggiore ricorso atteso a parto pretermine indicato quando la cCTG evidenzia deterioramento; decisione clinica intenzionale.

Bibliografia:

1. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al.; TRUFFLE Study Group. 2-year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9983):2162–2172. doi:10.1016/S0140-6736(14)62049-3.
2. Wolf H, Arabin B, Lees CC, Oepkes D, Prefumo F, Thilaganathan B, et al.; TRUFFLE group. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):71–78. doi:10.1002/ug.17215.
3. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derkx JB, et al.; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400–408. doi:10.1002/ug.13190.
4. Graupner O, Ortiz JU, Haller B, Wacker-Gussmann A, Oberhoffer R, Kuschel B, et al. Performance of computerized cardiotocography-based short-term variation in late-onset small-for-gestational-age fetuses and reference ranges for the late third trimester. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):353–360. doi:10.1007/s00404-018-4966-3.

QUESITO 7: NELLE DONNE A RISCHIO DI RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE, IL RICORSO A INTERVENTI COMPORTAMENTALI (RIDUZIONE DELLO STRESS, DIETA) O FARMACOLOGICI (ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI, EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE, SUPPLEMENTI NUTRIZIONALI) CONSENTE LA PREVENZIONE DELLA RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE?

Raccomandazione

Nelle donne a rischio di restrizione di crescita fetale e basso peso alla nascita si raccomanda l'utilizzo della terapia profilattica con aspirina a basse dosi (150 mg) da iniziare ad epoca gestazionale <16 settimane
(Raccomandazione forte, a favore, qualità delle prove moderata)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La restrizione della crescita fetale rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità perinatale, e la sua prevenzione costituisce un obiettivo prioritario nella gestione delle gravidanze a rischio. Numerosi interventi sono stati studiati, comprendenti modifiche dello stile di vita, supplementazioni nutrizionali e trattamenti farmacologici. Tra questi, l'evidenza più consistente riguarda l'impiego dell'acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio come misura preventiva nelle donne a rischio elevato di preeclampsia e di complicanze placentari (Rolnik et al., 2017; Roberge et al., 2018; Askie et al., 2007).

La somministrazione di ASA a basse dosi, avviata prima della 16^a settimana di gestazione, è associata a una riduzione significativa del rischio di preeclampsia, parto pretermine e restrizione della crescita fetale diagnosticata ecograficamente. Non sono emerse evidenze di beneficio per altri interventi comportamentali o farmacologici, inclusi supplementi nutrizionali o eparina a basso peso molecolare (Bujold et al., 2010; Duley et al., 2019).

Gli **effetti desiderabili** dell'aspirina riguardano la riduzione dell'incidenza di FGR, del basso peso alla nascita e delle complicanze correlate a disfunzione placentare. Gli **effetti indesiderabili** sono rari e di lieve entità: studi randomizzati e metanalisi non mostrano aumenti significativi del rischio di sanguinamenti materni, disturbi gastrointestinali o complicanze emorragiche neonatali (Roberge et al., 2018).

La **certezza complessiva delle prove** è considerata **alta** per la riduzione del rischio di preeclampsia e basso peso alla nascita, **moderata** per gli esiti relativi al parto pretermine e alla restrizione di crescita fetale, e **molto bassa** per tutti gli altri interventi di prevenzione non basati sull'uso dell'aspirina.

L'intervento con ASA a basso dosaggio è **sicuro, economico e facilmente accessibile**, con elevata **fattibilità e accettabilità** sia per le pazienti sia per i professionisti sanitari. Il trattamento non richiede monitoraggi specifici e può essere somministrato in tutti i livelli di assistenza ostetrica, a condizione che la popolazione a rischio sia correttamente identificata.

Nel complesso, il **bilancio tra benefici e rischi** è nettamente favorevole all'uso dell'aspirina a basse dosi, che rappresenta oggi l'unico intervento farmacologico efficace per la prevenzione della FGR e delle complicanze placentari nelle gravidanze a rischio elevato.

Outcoem	Effetto relativo (95% CI)	Partecipanti (studi)	Certezza delle evidenze (GRADE)	Commenti/Note
Morte perinatale	RR 0.90 (0.75–1.08)	≈35.000 (27 studi)	●●●○ Moderata	L'aspirina a basso dosaggio può ridurre leggermente la mortalità perinatale; nessuna evidenza per altri interventi.
Restrizione della crescita fetale (diagnosi ecografica)	RR 0.80 (0.74–0.88)	≈45.000 (34 studi)	●●●● Alta	Riduzione significativa dell'incidenza di FGR con aspirina iniziata <16 settimane.
Parto pretermine <37 settimane	RR 0.89 (0.83–0.96)	≈40.000 (32 studi)	●●●○ Moderata	Riduzione del rischio con aspirina precoce; nessun effetto dimostrato di altri interventi.
Preeclampsia	RR 0.85 (0.78–0.93)	≈55.000 (40 studi)	●●●● Alta	Riduzione del rischio di preeclampsia con aspirina precoce; beneficio maggiore nelle donne ad alto rischio.
Morte materna	Non stimabile	-	●○○○ Molto bassa	Evento raro, nessuna evidenza di differenze con gli interventi.
Basso peso alla nascita (<2500 g)	RR 0.84 (0.77–0.92)	≈50.000 (33 studi)	●●●● Alta	Riduzione significativa con aspirina; effetti non coerenti per altri supplementi nutrizionali.
Disabilità neurologica, cognitiva, motoria o sensoriale	Non stimabile	-	●○○○ Molto bassa	Nessuna evidenza diretta; possibili benefici indiretti dalla prevenzione della FGR e della prematurità.
Effetti avversi materni (sanguinamento, disturbi gastrointestinali)	RR 1.02 (0.95–1.10)	≈30.000 (25 studi)	●●●● Alta	Nessun aumento significativo di effetti avversi materni con aspirina a basse dosi.
Effetti avversi fetal/neonatali (emorragie, complicanze neonatali)	RR 1.00 (0.92–1.09)	≈30.000 (25 studi)	●●●● Alta	Nessuna differenza rilevante rispetto al gruppo di controllo.

RR: Relative Risk, CI: Confidence Interval

Bibliografia:

1. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2007;369(9575):1791–1798. doi:10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
2. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. N Engl J Med. 2017;377(7):613–622. doi:10.1056/NEJMoa1704559.
3. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(5):438–446. doi:10.1016/j.ajog.2018.01.034.

4. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402–414. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
5. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD004659. doi:10.1002/14651858.CD004659.pub3.

6.4 AREA PARTO PRETERMINE

QUESITO 1: NELLE DONNE CON PREGRESSO PARTO PRETERMINE SPONTANEO LA VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELLA CERVICE È EFFICACE RISPETTO ALLA STANDARD CARE PER MIGLIORAR ESITI PERINATALI?

Raccomandazione

Nelle donne con pregresso parto pretermine spontaneo, la valutazione ecografica della lunghezza della cervice uterina dovrebbe essere offerta tra 16^{+0} e 23^{+6} settimane di gravidanza (*Raccomandazione condizionata a favore, qualità delle prove bassa*)

Il panel suggerisce che in queste donne e in questo intervallo temporale la cervicometria venga eseguita ogni 1-2 settimane

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Il parto pretermine rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità neonatale. Le donne con pregresso parto pretermine spontaneo costituiscono una popolazione ad alto rischio di recidiva, e l'identificazione precoce delle pazienti suscettibili riveste un ruolo chiave nella prevenzione secondaria. L'ecografia transvaginale per la misurazione della lunghezza cervicale tra 16 e 24 settimane di gestazione è stata proposta come strumento di screening per individuare un collo uterino corto, marker predittivo di parto pretermine. Sebbene non siano disponibili studi randomizzati controllati che confrontino direttamente la cervicometria con la cura standard, le principali linee guida internazionali ne raccomandano l'impiego nelle donne con storia di parto pretermine, basandosi su evidenze indirette e coerenza biologica (Crane & Hutchens, 2008; NICE, 2019; SMFM, 2016). Studi osservazionali e metanalisi su sottogruppi ad alto rischio dimostrano che la diagnosi precoce di cervice corta (<25 mm ad epoca gestazionale < 24 settimane) consente l'avvio tempestivo di trattamenti preventivi — in particolare progesterone vaginale e cerchiaggio cervicale — che riducono in modo significativo il rischio di parto pretermine <35 settimane e la morbilità e mortalità perinatale (Romero et al., 2018; Conde-Agudelo et al., 2018). Gli esiti più rilevanti includono il parto pretermine <34 e <37 settimane, la mortalità perinatale e le complicanze neonatali respiratorie, neurologiche e infettive, tutte associate a un netto miglioramento con la prevenzione del parto prematuro.

La procedura è ben tollerata, con minimi effetti indesiderati (lieve discomfort in <2% dei casi) e un'elevata accettabilità tra le pazienti (>90%) (Lim et al., 2020). Non sono stati riportati rischi clinicamente significativi correlati all'esame. La certezza complessiva delle prove è molto bassa, poiché mancano studi diretti sul confronto tra screening ecografico e gestione standard. Tuttavia, la coerenza delle evidenze indirette e la forte plausibilità biologica rendono favorevole il bilancio tra benefici e rischi. Considerata la disponibilità di trattamenti efficaci e la scarsa invasività dell'intervento, la strategia di screening risulta giustificata nelle donne con pregresso parto pretermine spontaneo. Sotto il profilo economico, gli studi condotti su popolazioni a rischio generale indicano una buona costo-efficacia dello screening ecografico universale, suggerendo un rapporto costi/benefici ancor più favorevole nel gruppo ad alto rischio (Berger et al., 2023; Ramachandran et al., 2024).

Nel complesso, il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderabili è nettamente favorevole. L'ecografia cervicale rappresenta una pratica sicura, ben accettata e potenzialmente efficace per ridurre le recidive di parto pretermine, raccomandata come **raccomandazione condizionata a favore** nelle donne con precedente parto pretermine spontaneo.

Outcome	Standard care	Misurazione ecografica della lunghezza cervicale	Effetto relativo (95% CI)	N.partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
Parto pretermine <34 settimane	Variabile (alto nelle donne con PPT)	↓ riduzione attesa se identificata cervice <25 mm e trattata con progesterone/cerchiaggio	RR ~0.68–0.70	Dati indiretti Da Metanalisi	●○○○ Molto bassa	Evidenze indirette da metanalisi su sottogruppi ad alto rischio
Mortalità perinatale	Elevata nelle <34 sett.	Probabile riduzione (se trattate le donne con cervice <25 mm)	RR ~0.43–0.64	Dati indiretti Da Metanalisi	●○○○ Molto bassa	Beneficio ipotizzato, non dimostrato in RCT specifici
Parto pretermine <37 settimane	~15–50% rischio ricorrenza	Riduzione attesa	n.d.	Dati indiretti Da Metanalisi	●○○○ Molto bassa	Nessuna evidenza diretta di confronto “screening vs no screening”
Complicanze respiratorie neonatali	Alta incidenza nei PPT	Probabile riduzione se ridotto PPT <34 sett.	n.d.	Assenza di studi specifici	●○○○ Molto bassa	Effetto indiretto tramite riduzione PPT
Complicanze neurologiche (emorragia intraventricolare, paralisi cerebrale)	Presente nei PPT	Probabile riduzione	n.d.	Idem	●○○○ Molto bassa	Evidenze indirette
Complicanze intestinali / sepsi	Presente nei PPT	Probabile riduzione	n.d.	Idem	●○○○ Molto bassa	Evidenze indirette
Effetti indesiderati (discomfort esame)	n.a.	<2% discomfort moderato	—	Studi osservazionali	●○○○ Moderata	Procedura ben tollerata

n.d.: non disponibile, n.a: non applicabile; PPT: pregresso parto pretermine

Bibliografia:

- Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:579–587.
- Lim KI, Butt K, Nevo O, Crane JM. SOGC Clinical Practice Guideline No. 401: Sonographic cervical length in singleton pregnancies: techniques and clinical applications. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(11):1394–1413.e1.
- McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:B2–B7.
- NICE. *Preterm labour and birth. NG25*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019.
- Berger R, Abele H, Bahlmann F, et al. Prevention and therapy of preterm birth: guideline of the DGGG, OEGGG and SGSGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023;83(5):547–568.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:10–25.
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:161–180.
- Ramachandran A, Clottey KD, Gordon A, Hyett JA. Prediction and prevention of preterm birth: quality assessment and systematic review of clinical practice guidelines using the AGREE II framework. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;166(3):932–942

QUESITO 2: NELLE DONNE A RISCHIO DI PARTO PRETERMINE SPONTANEO, È EFFICACE LA SOMMINISTRAZIONE DI PROGESTERONE RISPETTO ALLA STANDARD CARE PER MIGLIORARE GLI ESITI PERINATALI?

QUESITO 3: NELLE DONNE CON RACCORCIAMENTO CERVICALE SOTTOPOSTE A CERCHIAGGIO O PESSARIO, È EFFICACE LA PROSECUZIONE DI PROGESTERONE RISPETTO ALLA SUA SOSPENSIONE PER MIGLIORARE GLI ESITI PERINATALI?

Raccomandazione

Quesito 2

Nelle donne ad **alto rischio di parto pretermine** per riscontro ecografico di raccorciamento cervicale la somministrazione di progesterone vaginale è raccomandata per la prevenzione del parto pretermine. (*Raccomandazione forte, a favore, qualità delle prove moderata*)

Nelle donne ad **alto rischio di parto pretermine per anamnesi ostetrica (pregresso parto <37 settimane)**, la somministrazione di progesterone vaginale è suggerita al fine di ridurre il rischio di ricorrenza (*Raccomandazione condizionata, a favore, qualità delle prove bassa*).

Quesito 3

Nelle donne sottoposte a cerchiaggio cervicale per raccorciamento cervicale si raccomanda la prosecuzione della supplementazione di progesterone vaginale. (*Raccomandazione forte, a favore, qualità delle prove moderata*).

Nelle donne con pessario non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare o suggerire l'associazione con progesterone (*Raccomandazione neutra*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Quesito 2-Utilizzo di progesterone nelle donne a rischio di parto pretermine

Il parto pretermine rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità neonatale. Il progesterone vaginale è stato ampiamente studiato come intervento preventivo nelle donne con storia di parto pretermine o con raccorciamento cervicale diagnosticato ecograficamente (EPPPIC Group, 2021; Conde-Agudelo & Romero, 2022, Care 2022). L'obiettivo dell'intervento è ridurre la probabilità di parto <34 settimane e migliorare gli esiti neonatali.

Numerose revisioni sistematiche e metanalisi di RCT dimostrano che il **progesterone vaginale riduce significativamente il rischio di parto pretermine <34 settimane nelle donne con cervicometria ≤25 mm o con precedente parto pretermine** (EPPPIC Group, 2021; Boelig et al., 2022, Care 2022).

L'effetto è meno evidente per la prevenzione del parto <37 settimane ma rimane favorevole. Alcuni studi riportano una **riduzione della mortalità neonatale e delle complicanze respiratorie**, sebbene l'effetto sulla mortalità perinatale complessiva non sia sempre statisticamente significativo (Conde-Agudelo & Romero, 2022; Norman et al., 2016). Non sono state riscontrate differenze nei disturbi del neurosviluppo a lungo termine nei bambini esposti in utero (Simons et al., 2021; Cuijpers et al., 2021).

Il progesterone riduce il rischio di parto pretermine e di sepsi neonatale, **migliora l'età gestazionale al parto e il peso neonatale**, con benefici clinici consistenti nelle donne con cervice corta o anamnesi positiva per parto pretermine (EPPPIC Group, 2021; Boelig et al., 2022).

Gli effetti collaterali del progesterone vaginale sono lievi (vertigini, sonnolenza, secchezza vaginale). Alcune metanalisi hanno segnalato un possibile incremento del rischio di diabete gestazionale o colestanasi in corso di somministrazione intramuscolare di 17-OHPC, la cui commercializzazione è stata sospesa per sfavorevole rapporto rischio/beneficio (Pergialiotis et al., 2019; Eke et al., 2019). La somministrazione vaginale è sicura, ben tollerata e di facile applicazione. L'aderenza è elevata grazie al buon profilo di sicurezza e alla semplicità del trattamento (Boelig et al., 2022).

Il progesterone è un trattamento a basso costo e facilmente integrabile nei percorsi assistenziali. Il rapporto costo-efficacia è favorevole nei sottogruppi ad alto rischio (EPPPIC Group, 2021).

Il bilancio complessivo degli effetti è chiaramente favorevole all'uso del progesterone vaginale nelle donne ad alto rischio di parto pretermine. Le evidenze supportano una **raccomandazione forte a favore** nelle gravidanze singole con cervice ≤25 mm e una **raccomandazione condizionata a favore** nelle donne con anamnesi di parto pretermine (Conde-Agudelo & Romero, 2022; Norman et al., 2016).

Interpretazione delle prove

Quesito 3- Interventi combinati nelle donne con raccorciamento cervicale

La supplementazione di **progesterone vaginale nelle donne sottoposte a interventi meccanici di supporto cervicale**, come il cerchiaggio o il pessario, è stata proposta per potenziare l'efficacia di questi ultimi e ridurre il rischio di parto pretermine nelle donne con cervice molto corta o con una storia ostetrica di parto pretermine/aborto tardivo ricorrente.

Una **revisione sistematica e metanalisi** (Zhuang et al., 2023) ha mostrato che la **combinazione di progesterone e pessario non determina una riduzione significativa** del rischio di parto pretermine <34 settimane rispetto al solo pessario né una riduzione degli esiti neonatali avversi. Va, tuttavia, sottolineato che gli studi inclusi per questo confronto non sono RCT.

Al contrario, un'altra metanalisi ha recentemente dimostrato che nelle donne sottoposte a cerchiaggio cervicale la **combinazione di progesterone e cerchiaggio cervicale rispetto al solo cerchiaggio** comporta una **riduzione significativa del rischio di parto pretermine <32 settimane, un intervallo significativamente più lungo tra cerchiaggio e parto, una settimana gestazionale significativamente maggiore al parto e una mortalità neonatale più bassa nelle donne con terapia combinata rispetto a quelle con solo cerchiaggio**. Quindi, questa metanalisi conferma il possibile effetto additivo del progesterone rispetto al cerchiaggio (Aubin 2025, corrigendum).

Gli **effetti desiderabili** del trattamento combinato comprendono la diminuzione del rischio di parto pretermine e delle complicanze neonatali correlate, con un conseguente incremento della sopravvivenza e della maturità fetale.

Gli **effetti indesiderabili** sono rari: il progesterone vaginale può causare disturbi lievi come secchezza vaginale o sonnolenza, mentre il cerchiaggio o il pessario comportano rischi procedurali minori e ben gestibili, quali infezioni vaginali o irritazioni locali.

Dal punto di vista della **fattibilità**, l'associazione tra progesterone e cerchiaggio è realizzabile nei centri ostetrico-ginecologici con adeguata esperienza, senza particolari criticità organizzative.

La **accettabilità** da parte delle pazienti è generalmente elevata, soprattutto in contesti di elevato rischio, grazie al profilo di sicurezza del progesterone e all'esperienza clinica consolidata del cerchiaggio. I **costi** del trattamento combinato sono moderati ma giustificati dal potenziale beneficio clinico, in particolare nella riduzione delle complicanze neonatali e dei ricoveri in terapia intensiva. La terapia risulta pertanto **costo-efficace nei casi selezionati**, in cui la probabilità di parto pretermine è molto elevata.

Nel complesso, il bilancio tra benefici e rischi è **favorevole per la supplementazione di progesterone nelle pazienti sottoposte a cerchiaggio**, con qualità complessiva delle prove **moderata**.

Non si osservano vantaggi clinicamente rilevanti nella somministrazione di **progesterone nelle pazienti con pessario**, ma qualità delle prove è **bassa o molto bassa**.

Quesito 2- Utilizzo di progesterone nelle donne a rischio di parto pretermine

Outcome	Standard care	Progesterone	Rischio relativo (RR) (95% CI)	N. partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
Parto pretermine <34 settimane	Alto nelle donne con cervice corta o storia di PPT	Ridotto	RR 0.68–0.78	>6.000 donne (metanalisi RCT)	●●●○ ●●○○ Moderata–bassa	Maggior beneficio con cervice ≤25 mm
Mortalità perinatale	~ variabile (alto rischio nelle <34 sett.)	Nessuna differenza significativa (alcuni dati favorevoli con progesterone)	RR ~0.66 (CI 95% 0.44–0.97 in metanalisi 2022)	>3.000 donne	●●○○ Bassa	Effetto non sempre significativo nei sottogruppi
Mortalità neonatale	Elevata in caso di PPT	Ridotta con progesterone	RR ~0.32–0.64	~3.800 donne (8–9 RCT)	●●●○ Moderata	Evidenza più consistente rispetto alla mortalità perinatale
Complicanze respiratorie neonatali (RDS)	Frequente nei PPT	Ridotte	RR 0.21–0.93	Vari studi	●●●○ ●●○○ Moderata–bassa	Beneficio atteso indiretto tramite riduzione del PPT
Sepsi neonatale	5–10% nei nati pretermine	Ridotta con progesterone	RR 0.61 (CI 0.34–1.09)	>1.800 neonati	●●●○ Moderata	Non sempre significativa, ma consistente nei sottogruppi ad alto rischio
Complicanze neurologiche (emorragia intraventricolare, disabilità a lungo termine)	Presente nei PPT	Nessuna differenza significativa	—	Singoli RCT (n=800–900)	●●●○ Moderata	Follow-up a 2 anni non mostra differenze rilevanti
Parto pretermine <37 settimane	15–50% rischio ricorrenza	Ridotto con progesterone	RR 0.64–0.68	>2.900 donne (10 RCT)	●●●○ Moderata	Riduzione del 36–42% in metanalisi recenti
Effetti indesiderati materni	—	Lieve aumento di vertigini, sonnolenza, secchezza vaginale (orale)	—	Vari studi	●●●○ Moderata	Nessun outcome avverso grave; 17-OHPC ritirato per rischio neoplastico

RCT: Randomized Controlled Trial, PPT: pregresso parto pretermine; 17-OHPC: 17-idrossiprogesterone caproato

Bibliografia:

1. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021;397(10280):1183–1194.
2. Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):440–461.e2.
3. Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Goodfellow L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e064547.
4. Boelig RC, Locci M, Saccone G, Gragnano E, Berghella V. Vaginal progesterone compared with intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm birth in singleton gestations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2022;4(5):100658.
5. Boelig RC, Della Corte L, Ashoush S, McKenna D, Saccone G, Rajaram S, Berghella V. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019;1(1):50–62.
6. Zhuang Y, Li H, Na Q, Yin S, Li N. Prevention of preterm birth by cervical pessary combined with vaginal progesterone: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Reprod Sci*. 2023;30(1):93–110.
7. Aubin A-M, McAuliffe L, Williams K, Issah A, Diacci R, McAuliffe J E, Sabdia S, Phung J, Wang C A, Pennell C E. Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2025;7(2):101553. doi:10.1016/j.ajogmf.2024.101553
8. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J; OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016;387(10033):2106–2116.
9. Simons NE, Leeuw M, van't Hooft J, Limpens J, Roseboom TJ, Oudijk MA, Pajkrt E, Finken MJ, Painter RC. The long-term effect of prenatal progesterone treatment on child development, behaviour and health: a systematic review. *BJOG*. 2021;128(6):964–974.
10. Cuijpers CJ, van't Hooft J, Schneeberger C, van der Lee JH, Simons NE, van Os MA, van der Ven J, de Groot CJM, Mol BWJ, van Wassenaer-Leemhuis AG. Progesterone for prevention of preterm birth in women with short cervical length: 2-year infant outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(3):431–439.
11. Eke AC, Sheffield J, Graham EM. 17 α -Hydroxyprogesterone caproate and the risk of glucose intolerance in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):468–475. doi:10.1097/AOG.0000000000003115.
12. Pergialiotis V, Bellos I, Hatziaigaki E, Antsaklis A, Loutradis D, Daskalakis G. Progestogens for the prevention of preterm birth and risk of developing gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):429–436.e5. doi:10.1016/j.ajog.2019.07.014.
13. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):161–180

QUESITO 4: NELLE DONNE CON SEGNI/SINTOMI DI PARTO PRETERMINE A MEMBRANE INTEGRE, È UTILE LA MISURA DELLA CERVICE CON ECOGRAFIA TRANSVAGINALE RISPETTO A MISURA CERVICE COMBINATA A DIAGNOSTICA BIOCHIMICA/MOLECOLARE (FIBRONECTINA, PAMG-1 O IGFB-1) PER MIGLIORAR ESITI PERINATALI?

Raccomandazione

Nelle donne che presentano segni e sintomi di parto pretermine a membrane integre, non è suggerito l'utilizzo di test biochimici (fibronectina, PAMG1 o IGFB-1 o simili) in aggiunta alla valutazione ecografica della cervice uterina al fine di migliorare gli esiti perinatali. (*Raccomandazione condizionata, contro, qualità delle prove bassa*).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Nelle donne che si presentano con segni o sintomi di travaglio pretermine e membrane integre, la diagnosi accurata di rischio imminente è essenziale per ottimizzare la gestione clinica e ridurre ospedalizzazioni e trattamenti inutili (Sotiriadis et al., 2010; Boots et al., 2014). L'ecografia transvaginale per la misura della lunghezza cervicale rappresenta il metodo standard, ma la sua accuratezza diagnostica è limitata, con sensibilità intorno al 60–70% e specificità circa del 90% (Sotiriadis et al., 2010). In tale contesto, sono stati introdotti **test molecolari “point-of-care” (POC)** basati su marcatori biologici vaginali (fibronectina, PAMG-1, IGFBP-1), che potrebbero aumentare l'accuratezza diagnostica dell'ecografia (Melchor et al., 2018; Coutinho et al., 2022). La letteratura comprende studi randomizzati, metanalisi e linee guida internazionali (NICE, 2022; ISUOG, 2022; SMFM, 2024). Una metanalisi Cochrane (Berghella & Saccone, 2019) ha evidenziato che la conoscenza del risultato del test della fibronectina riduce marginalmente il rischio di parto <37 settimane ma non quello <34 settimane. Una revisione sistematica di Melchor et al. (2018) ha mostrato che il valore predittivo positivo del PAMG-1 è superiore rispetto a quello di fibronectina e IGFBP-1, senza differenze nella sensibilità. Studi più recenti, come il QUIDS study (Stock et al., 2021), hanno proposto modelli multiparametrici che combinano la fibronectina quantitativa con fattori clinici e dati ecografici, con un'elevata accuratezza predittiva (AUC 0.89 per parto entro 7 giorni). Tuttavia, **non vi sono prove dirette di un miglioramento degli esiti perinatali o di una riduzione significativa dei ricoveri.** L'associazione tra cervicometria e test molecolari POC può migliorare la capacità di identificare le donne realmente a rischio di parto pretermine imminente, riducendo potenzialmente ospedalizzazioni inappropriate e trattamenti inutili (Brujin et al., 2016; Stock et al., 2021). Nelle donne con lunghezza cervicale borderline (15–29 mm), l'uso selettivo dei test può aumentare la precisione diagnostica e supportare decisioni cliniche mirate (Coutinho et al., 2022). Non essendo un intervento invasivo o farmacologico, non sono riportati effetti avversi diretti materni o fetal. Tuttavia, l'uso indiscriminato dei test POC può comportare un incremento dei costi e un rischio di over-treatment, con somministrazione non necessaria di steroidi o tocolitici in donne a basso rischio (NICE, 2022). I test POC sono tecnicamente semplici, di rapida esecuzione e ben accettati dalle pazienti. Tuttavia, la loro implementazione richiede formazione del personale e protocolli condivisi per l'interpretazione dei risultati (ISUOG, 2022). Non sono disponibili studi di costo-efficacia nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale. Una revisione economica (Deshpande et al., 2013) condotta nel Regno Unito ha mostrato un modesto vantaggio economico legato alla riduzione dei ricoveri, ma con dati non generalizzabili ad altri sistemi sanitari. Pertanto, l'introduzione dei test dovrebbe essere valutata localmente, considerando i costi di acquisizione e la reale riduzione dei ricoveri evitabili. La qualità complessiva delle prove è bassa. Le evidenze disponibili non dimostrano un chiaro beneficio clinico derivante dall'aggiunta dei test molecolari POC alla cervicometria ecografica nelle donne sintomatiche con membrane integre. L'uso selettivo dei test può essere considerato in situazioni specifiche — ad esempio in assenza di disponibilità dell'ecografia o nei casi con lunghezza cervicale intermedia — ma non è raccomandato come pratica di routine (NICE, 2022; SMFM, 2024).

Box 1. Considerazioni aggiuntive

Evidenze di letteratura suggeriscono che l'utilizzo di tali test possa essere considerato, laddove disponibile, come esame diagnostico per determinare la **probabilità di parto entro 48 ore** per le donne a partire da 30^{+0} settimane di gestione o se la misurazione ecografica transvaginale della lunghezza della cervice non è disponibile o non è accettabile per la donna.

Outcome	Valutazione ecografica	Ecografia+test biochimici/ molecolari (Relative Risk, IC 95%)	Differenza assoluta	N. studi (partecipanti)	Certezza dell'evidenza (GRADE)	Commenti
Parto pretermine <34 settimane (critico)	152/1.000	166/1.000 (82–331) RR 1.09 (0.54–2.18)	+14 per 1.000	5 RCT (357 donne)	●○○○ Bassa	Nessun effetto certo; IC molto ampio
Ospedalizzazione (critico)	452/1.000	479/1.000 (357–647) RR 1.06 (0.79–1.43)	+27 per 1.000	5 RCT (434 donne)	●○○○ Bassa	Nessuna riduzione significativa dei ricoveri
Parto pretermine <37 settimane (importante)	392/1.000	282/1.000 (204–396) RR 0.72 (0.52–1.01)	-110 per 1.000	5 RCT (434 donne)	●○○○ Bassa	Tendenza a riduzione, ma non significativa
Effetti avversi materni/fetali	—	—	—	Nessuno studio rilevante	●○○○ Molto bassa	Test diagnostici, nessun rischio diretto riportato
Accettabilità/ fattibilità	—	—	—	Studi osservazionali e LG	●○○○ Molto bassa	Probabilmente accettabili; dati economici limitati

RCT: Randomized Controlled Trial; IC=Intervallo di Confidenza

Bibliografia:

1. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: A meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:54–64.
2. Boots AB, Sanchez-Ramos L, Bowers DM, Kaunitz AM, Zamora J, Schlattmann P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(1):54.e1–54.e10.
3. Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and phIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):442–451.
4. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7(7):CD006843.
5. Stock SJ, Horne M, Bruijn M, White H, Boyd KA, et al. Development and validation of a risk prediction model of preterm birth for women with preterm labour symptoms (the QUIDS study). *PLoS Med.* 2021;18(7):e1003686.
6. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltoovich H, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):435–456.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Preterm labour and birth.* NG25. London: NICE; 2015 (update 2022).
8. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). SMFM Consult Series #70: Management of short cervix in individuals without a history of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;231(2):B2–B13.
9. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess.* 2013;17(40):1–138.
10. Bruijn M, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG.* 2016;123(12):1965–1971.

QUESITO 5: NELLE DONNE CON DIAGNOSI DI MINACCIA DI PARTO PRETERMINE RICOVERATE (A MEMBRANE INTEGRE O ROTTE), GLI ESAMI CULTURALI CERVICO-VAGINALI SONO UTILI RISPETTO ALLA STANDARD CARE (NO VALUTAZIONE) PER MIGLIORARE ESITI PERINATALI?

QUESITO 6: NELLE DONNE CON MEMBRANE ROTTE (PPROM) RICOVERATE, È UTILE LA PROFILASSI ANTIBIOTICA PER MIGLIORARE GLI ESITI PERINATALI E MATERNI?

QUESITO 7: NELLE DONNE CON DIAGNOSI DI MINACCIA DI PARTO PRETERMINE A MEMBRANE INTEGRE RICOVERATE, È UTILE LA PROFILASSI ANTIBIOTICA PER MIGLIORARE GLI ESITI PERINATALI E MATERNI?

Raccomandazione

Nelle donne con membrane integre o rotte ricoverate per minaccia di parto pretermine non dovrebbero essere routinariamente eseguiti esami culturali cervico-vaginali oltre quelli già previsti per lo screening (es. Streptococco beta-Emolitico) (*Good Practice Statement*)

Nelle donne con minaccia di parto pretermine e membrane rotte la somministrazione di una profilassi antibiotica che includa la copertura per Streptococco beta-Emolitico è raccomandata (*Raccomandazione forte, a favore, qualità delle prove alta*)

Nelle donne con membrane integre e minaccia di parto pretermine, la somministrazione di una profilassi antibiotica non è raccomandata in assenza di altre indicazioni (es. prevenzione della trasmissione verticale di Streptococco beta emolitico) (*Raccomandazione forte, contro, qualità delle prove moderata*)

Box 2. Raccomandazioni sulla antibiotico-terapia

- La combinazione di ampicillina/amoxicillina e un macrolide è suggerita come prima scelta per il trattamento della PPROM (*Raccomandazione condizionata, a favore, qualità delle prove moderata*)
- Differenti regimi di antibiotico terapia possono essere considerati nella pPROM in relazione ai dati di antibiotico resistenza locali (*Raccomandazione condizionata, a favore, qualità delle prove debole*)
- La associazione amoxicillina con acido clavulanico non è raccomandata come profilassi per l'infezione intrauterina nelle donne ricoverate con membrane rotte, pretermine (*Raccomandazione forte, contro, qualità delle prove moderata*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Quesito 5 – Utilità degli esami culturali cervico-vaginali nella minaccia di parto pretermine

Nelle donne ricoverate per minaccia di parto pretermine (con membrane integre o rotte), è stata valutata l'utilità degli esami culturali cervico-vaginali di routine per la prevenzione delle complicanze infettive e il miglioramento degli esiti perinatali (Sileo et al., 2022; Cobo et al., 2021). Non sono disponibili RCT o metanalisi che dimostrino un beneficio diretto dell'esecuzione routinaria dei tamponi cervico-vaginali sugli esiti perinatali. Le principali linee guida internazionali (NICE, 2022) e revisioni sistematiche recenti raccomandano di limitare l'indicazione ai casi con sospetto clinico o a screening mirati (es. Streptococco beta-emolitico di gruppo B) (Zahroh et al., 2022).

I tamponi possono fornire informazioni utili in sottogruppi selezionati, ma non migliorano gli esiti neonatali e possono aumentare i costi e l'uso non necessario di antibiotici (Sileo et al., 2022).

L'esame è di facile esecuzione e basso costo, ma la mancanza di impatto dimostrato sugli outcome non ne giustifica l'uso sistematico.

Non si raccomanda l'esecuzione routinaria di tamponi cervico-vaginali oltre lo screening standard previsto (GBS e infezioni sessualmente trasmesse). Il bilancio complessivo degli effetti è incerto, con qualità delle prove molto bassa (NICE, 2022).

Quesito 6-Profilassi antibiotica nelle donne con pPROM

La pPROM è una condizione associata a elevato rischio infettivo materno-fetale. L'antibioticoterapia profilattica è stata proposta per ridurre la corioamnionite e prolungare la latenza fino al parto (Kenyon et al., 2008; Lin et al., 2023). Le metanalisi di RCT mostrano che **l'uso di antibiotici riduce il rischio di corioamnionite materna e sepsi neonatale e aumenta la probabilità di prolungamento della gravidanza di almeno 7 giorni** (Pereira et al., 2022; Ronzoni et al., 2022). Non sono emerse differenze significative in termini di sindrome da distress respiratorio, enterocolite necrotizzante o mortalità neonatale e perinatale (Seaman et al., 2022).

Riduzione delle infezioni materne e neonatali e maggiore latenza prima del parto, con miglioramento indiretto della maturità fetale (Lin et al., 2023; Ronzoni et al., 2022).

Non sono stati osservati effetti avversi gravi; tuttavia, alcuni regimi con amoxicillina/acido clavulanico sono stati associati a un lieve aumento del rischio di enterocolite necrotizzante (Flenady et al., 2013).

La terapia antibiotica è sicura, di facile somministrazione e parte integrante della pratica clinica ospedaliera (Zahroh et al., 2022).

L'intervento è sostenibile e a basso costo, con rapporto costo-beneficio favorevole per la riduzione di complicanze infettive (NICE, 2022).

Il bilancio complessivo degli effetti è favorevole alla profilassi antibiotica nella pPROM. Si raccomanda l'uso di regimi contenenti ampicillina/amoxicillina associata a un macrolide, evitando l'associazione con acido clavulanico (Kenyon et al., 2008; Lin et al., 2023).

Quesito 7 – Antibioticoterapia nelle donne con minaccia di parto pretermine e membrane integre

Nelle donne con minaccia di parto pretermine e membrane integre, l'uso profilattico di antibiotici è stato valutato per la prevenzione delle infezioni intrauterine e la riduzione del rischio di parto pretermine (Flenady et al., 2013). Le metanalisi Cochrane e gli studi di follow-up (Kenyon et al., 2008) mostrano che l'antibioticoterapia routinaria **non riduce l'incidenza di parto pretermine né migliora gli esiti neonatali a breve termine**.

Al contrario, è stato osservato **un possibile aumento del rischio di mortalità neonatale e di paralisi cerebrale infantile** nei bambini esposti a macrolidi o beta-lattamici in combinazione (Flenady et al., 2013; Kenyon et al., 2008).

È stata documentata una modesta riduzione delle infezioni materne, ma i potenziali rischi a lungo termine nei neonati superano i benefici (Kenyon et al., 2008).

Il trattamento è tecnicamente semplice, ma l'uso sistematico non è giustificato alla luce delle evidenze attuali (NICE, 2022).

L'antibioticoterapia routinaria comporta un impiego non necessario di risorse e aumenta il rischio di antibiotico-resistenza.

Le prove non supportano l'impiego sistematico di antibiotici nelle donne con membrane integre e minaccia di parto pretermine. Il bilancio degli effetti è sfavorevole, e le raccomandazioni internazionali suggeriscono di riservare il trattamento ai soli casi con indicazione specifica (GBS positivo o infezioni documentate) (Flenady et al., 2013; Kenyon et al., 2008).

QUESITO 6. Rottura pretermine prematura delle membrane (pPROM): Antibiotico vs placebo/nessun antibiotico

Outcome	Effetto relativo (RR) (95% CI)	Nº studi (disegno)	Qualità della prova (GRADE)	Commenti
Corioamnionite clinica (madre)	RR 0,71 (0,52–0,96)	16 studi (RCT/metanalisi)	●●● Alta– ●●●○ Moderata	Riduzione significativa; più marcata ≤ 34 sett.
Latenza ≥ 7 giorni	RR 1,74 (1,06–2,85)	7 studi (RCT/metanalisi)	●●●○ Moderata	Aumenta la probabilità di latenza ≥ 7 gg.
Sepsi neonatale	RR 0,78 (0,69–0,88)	18 studi (RCT/metanalisi)	●●● Alta	Riduzione ~22% del rischio.
Sindrome da distress respiratorio (RDS)	RR 0,95 (0,87–1,03)	17 studi (RCT/metanalisi)	●●●○ Moderata	Nessuna differenza.
Enterocolite necrotizzante (NEC)	RR 1,02 (0,79–1,33)	14 studi (RCT/metanalisi)	●●●○ Moderata	Nessuna differenza complessiva.
Mortalità neonatale	RR 0,94 (0,72–1,22)	10 studi (RCT/metanalisi)	●●●○ Moderata	Nessuna differenza.
Mortalità perinatale	RR 0,90 (0,74–1,09)	18 studi (RCT/metanalisi)	●●●○ Moderata	Nessuna differenza.

QUESITO 7. Membrane integre: Antibiotico vs placebo/nessun antibiotico

Outcome	Effetto relativo (RR) (95% CI)	Nº studi (disegno)	Qualità della prova (GRADE)	Commenti
Mortalità neonatale	RR 1,57 (1,03–2,40)	Metanalisi RCT (Cochrane)	●●●○ Moderata	Aumento del rischio con uso routinario.
Paralisi cerebrale infantile	RR 1,90 (1,20–3,01)	Sottoanalisi per classi ATB	●●●○ Moderata	Aumento associato a esposizione a macrolidi.
Compromissione funzionale a lungo termine	RR 1,11 (1,01–1,20)	Metanalisi RCT (Cochrane)	●●●○ Moderata	Aumento modesto ma significativo.
Infezione materna	RR 0,74 (0,63–0,86)	Metanalisi RCT (Cochrane)	●●●○ Moderata	Riduzione del rischio materno; interpretare con cautela (possibile bias).
Parto pretermine / esiti neonatali a breve termine	Nessun beneficio dimostrato	Metanalisi RCT (Cochrane)	●●●○ Moderata	Nessuna riduzione di parto pretermine o esiti neonatali rilevanti.

RCT: Randomized Controlled Trial

Bibliografia

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Preterm labour and birth*. NG25. London: NICE; 2015 (aggiornato 2022).
2. Lin LL, Hung JN, Shiu SI, et al. Efficacy of prophylactic antibiotics for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5:100978.
3. Pereira AM, Pannain GD, Esteves BH, Bacci ML, Rocha ML, Lopes RG. Antibiotic prophylaxis in pregnant women with premature rupture of membranes: systematic review and meta-analysis. *Einstein (São Paulo)*. 2022;20:eRW0015.
4. Seaman RD, Kopkin RH, Turrentine MA. Erythromycin vs azithromycin for treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(6):794–801.
5. Zahroh RI, Hazfiarini A, Eddy KE, et al. Factors influencing appropriate use of interventions for management of women experiencing preterm birth: a mixed-methods systematic review and narrative synthesis. *PLoS Med*. 2022;19(8):e1004074.
6. Sgayer I, et al. Compared perinatal outcomes of two prophylactic antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(5):100900.
7. Ronzoni S, Cobo T, D'Souza R, et al. Individualized treatment of preterm premature rupture of membranes to prolong the latency period, reduce the rate of preterm birth, and improve neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227:296.e1–18.
8. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD000246.
9. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008;372(9646):1319–1327.
10. Sileo FG, Inversetti A, Bonati F, et al. Screening for low-tract genital infections in women with threatened preterm labor: which role? *Gynecol Obstet Invest*. 2022;87(3–4):184–190.
11. Cobo T, Aldecoa V, Bartha JL, et al. Assessment of an intervention to optimise antenatal management of women admitted with preterm labour and intact membranes using amniocentesis-based predictive risk models: OPTIM-PTL Study. *BMJ Open*. 2021;11(9):e048954

QUESITO 8: NELLE DONNE CON DIAGNOSI DI MINACCIA DI PARTO PRETERMINE RICOVERATE A MEMBRANE INTEGRE O ROTTE, È EFFICACE LA TOCOLISI PER MIGLIORARE GLI ESITI PERINATALI?

Raccomandazione

Nelle donne con minaccia di parto pretermine tra 24⁺0 e 33⁺6 è raccomandata la terapia tocolitica al fine di migliorare gli outcome perinatali e in assenza di controindicazioni (distacco di placenta, infezione intramniotica) (*Raccomandazione a forte, a favore, qualità delle prove moderata*)

Box 3. Terapia tocolitica

Il Gruppo di Lavoro (GDL) considera l'**antagonista dei recettori dell'ossoxitocina** (Atosiban, dose ev iniziale da 6.5 a 6.75mg seguita da 8 dosi di 37.5 mg in 48 ore) l'opzione da preferire poiché il bilancio tra benefici e danni, accettabilità e fattibilità risulta superiore rispetto ad altri agenti tocolitici.

La **nifedipina e i donatori di ossido nitrico** possono prolungare la gravidanza, ma la nifedipina nella formulazione a rapido rilascio non è disponibile in Italia e l'esperienza con i donatori di ossido nitrico nei centri italiani è scarsa.

Gli **inibitori della COX** hanno un effetto tocolitico (ritardano il parto fino a 48 ore) e possono essere considerati nella gestione del travaglio pretermine prima delle 28 settimane. Tuttavia, sono controindicati nel terzo trimestre.

Gli studi disponibili suggeriscono che, mentre il **solfato di magnesio** ha un effetto tocolitico, tuttavia, altri agenti tocolitici hanno maggiori benefici e minori effetti collaterali.

Sembra che i **betamimetici** sembrino efficaci nel ritardare il parto, il loro uso è associato a un rischio di gravi effetti avversi materni, che talvolta possono essere pericolosi per la vita.

La **terapia combinata** non ha più benefici rispetto alle opzioni di monoterapia e pertanto il panel raccomanda solo la monoterapia.

Il GDL ha riscontrato che il 40% degli studi con tocolitici ha utilizzato un regime acuto più mantenimento, sebbene i benefici di un regime di mantenimento (oltre alla tocolisi acuta) non possano essere determinati. Il GDL ha quindi concordato che l'uso della tocolisi di mantenimento necessita di ulteriori ricerche.

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La tocolisi rappresenta un intervento cardine nella gestione del parto pretermine, finalizzato a ritardare il travaglio e consentire l'attuazione di misure che migliorano gli esiti neonatali, come la somministrazione di corticosteroidi e il trasferimento in centri di III livello. Tuttavia, l'efficacia dei diversi agenti tocolitici e il loro impatto sugli esiti perinatali critici rimangono oggetto di discussione.

La più recente network metanalisi Cochrane (Wilson et al., 2022) che include 122 RCT per un totale di 13.697 donne, ha dimostrato che le diverse classi di farmaci tocolitici presentano efficacia e profili di sicurezza eterogenei. La qualità delle evidenze varia da molto bassa a moderata. I **betamimetici** mostrano un effetto modesto o nullo nel ritardare il parto e nel migliorare gli esiti neonatali, ma sono associati a un'elevata frequenza di effetti collaterali materni, talvolta gravi (tachicardia, ipotensione, aritmie), per cui il loro impiego non è raccomandato (FDA, 2011). Gli **inibitori della cicloossigenasi (COX)**, come l'indometacina, possono ritardare il parto di poche ore ma non riducono in modo significativo la mortalità o la morbilità neonatale. Inoltre, presentano rischi fetali rilevanti in gravidanza avanzata, come la chiusura precoce del dotto arterioso e l'oligoidramnios (Koren et al., 2006; Abou-Ghannam et al., 2012).

I **calcio-antagonisti** (es. nifedipina) rappresentano una delle opzioni più utilizzate e si associano a un beneficio moderato, con riduzione di complicanze respiratorie e neurologiche neonatali e un buon profilo di tollerabilità materna. Tuttavia, in Italia la formulazione orale a rilascio rapido è di disponibilità limitata.

Il **solfato di magnesio** ha un'efficacia tocolitica incerta e una maggiore incidenza di effetti collaterali materni (ipotensione, depressione respiratoria), pertanto non è indicato come agente tocolitico di prima linea. Gli **antagonisti dei recettori dell'ossoxitocina** (come l'atosiban) offrono il miglior bilancio tra efficacia e sicurezza: riducono le complicanze neonatali senza aumentare il rischio di eventi avversi materni. Le evidenze, di qualità moderata, supportano una raccomandazione forte a favore del loro impiego nelle donne con travaglio pretermine tra 24 e 34 settimane.

I **donatori di ossido nitrico** mostrano un profilo di efficacia incerto, con dati insufficienti sulla sicurezza e l'assenza di benefici chiari sugli esiti neonatali.

La **combinazione di più tocolitici** non apporta vantaggi rispetto alla monoterapia e aumenta il rischio di effetti collaterali, per cui non è raccomandata.

Dal punto di vista della fattibilità, i tocolitici sono farmaci disponibili e di semplice somministrazione in ambito ospedaliero; l'accettabilità da parte delle pazienti è buona. Gli **antagonisti dell'ossoxitocina** risultano i più maneggevoli e ben tollerati, mentre i **betamimetici** e il **solfato di magnesio** presentano una minore accettabilità clinica a causa degli effetti avversi.

I costi della terapia sono modesti e l'impatto organizzativo è contenuto; la scelta del farmaco dipende soprattutto dalla disponibilità locale e dall'esperienza clinica.

Complessivamente, il bilancio tra benefici e rischi è **favorevole all'impiego dell'atosiban come agente di prima scelta**, mentre i betamimetici e il solfato di magnesio non dovrebbero essere utilizzati a scopo tocolitico. Le altre classi di farmaci (calcio-antagonisti, inibitori COX, donatori di NO) possono essere considerate in casi selezionati.

Classe di tocolitico	Outcome	Effetto relativo (RR, 95% CI)	N° studi (tipo)	Qualità delle prove (GRADE)	Commenti
Betamimetici	Parto pretermine <37s	RR 0,97 (0,83–1,13)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Nessun effetto chiaro
Betamimetici	Mortalità perinatale	RR 1,17 (0,84–1,62)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Probabilmente nessuna differenza
Betamimetici	Complicanze respiratorie	RR 0,95 (0,81–1,13)	RCT, Cochrane	●●●○ Moderata	Nessuna differenza significativa
Betamimetici	Complicanze neurologiche	RR 0,86 (0,59–1,25)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Evidenza incerta
Betamimetici	Infezioni neonatali	RR 1,10 (0,80–1,51)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Nessuna differenza
Inibitori COX	Mortalità perinatale	RR 1,25 (0,60–2,59)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Nessuna differenza
Inibitori COX	Complicanze respiratorie	RR 0,94 (0,70–1,28)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Nessuna differenza
Inibitori COX	Infezioni neonatali	RR 0,73 (0,43–1,23)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Evidenza incerta
Calcio antagonisti	Parto pretermine <37s	RR 0,91 (0,78–1,07)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Nessun effetto chiaro
Calcio antagonisti	Mortalità perinatale	RR 1,06 (0,65–1,70)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Nessuna differenza
Calcio antagonisti	Complicanze respiratorie	RR 0,68 (0,53–0,88)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Riduzione del rischio respiratorio
Calcio antagonisti	Complicanze neurologiche	RR 0,51 (0,30–0,85)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Possibile riduzione
Solfato di Magnesio	Complicanze respiratorie	RR 0,94 (0,72–1,23)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Nessun effetto
Solfato di Magnesio	Infezioni neonatali	RR 0,70 (0,43–1,14)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Evidenza incerta
Antagonisti recettore ossitocina	Parto pretermine <37s	RR 1,10 (0,89–1,36)	RCT, Cochrane	●●●○ Moderata	Nessuna differenza chiara
Antagonisti recettore ossitocina	Complicanze respiratorie	RR 1,07 (0,86–1,33)	RCT, Cochrane	●●●○ Moderata	Nessuna differenza
Antagonisti recettore ossitocina	Complicanze neurologiche	RR 0,74 (0,47–1,16)	RCT, Cochrane	●●●○ Moderata	Nessuna differenza
Antagonisti recettore ossitocina	Complicanze intestinali	RR 0,38 (0,12–1,22)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Riduzione non significativa
Donatori di NO	Parto pretermine <37s	RR 0,77 (0,59–1,00)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Al limite della significatività
Donatori di NO	Mortalità perinatale	RR 0,54 (0,20–1,45)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Evidenza incerta
Donatori di NO	Complicanze neurologiche	RR 0,39 (0,12–1,32)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Possibile riduzione
Combinazione di tocolitici	Mortalità perinatale	RR 0,68 (0,36–1,31)	RCT, Cochrane	●●○○ Bassa	Evidenza incerta

RCT: Randomized Controlled Trial; COX:ciclossigenasi

Bibliografia:

1. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, Markland AD, Larkai E, Papadopoulou A, Coomarasamy A, Tobias A, Chou D, Oladapo OT, Price MJ, Morris K, Gallos ID. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8:CD014978.
2. WHO. Recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022.
3. U.S. Food and Drug Administration. New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. Silver Spring: FDA; 2011.
4. Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during the third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006;40(5):824–829.
5. Abou-Ghannam G, Usta IM, Nassar AH. Indomethacin in pregnancy: applications and safety. *Am J Perinatol.* 2012;29(3):175–186.
6. DataPharm. Electronic Medicines Compendium. 2021. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/browse-medicines>.

QUESITO 9: NELLE DONNE CON DIAGNOSI DI MINACCIA DI PARTO PRETERMINE È EFFICACE LA SOMMINISTRAZIONE DI CORTICOSTEROIDI RISPETTO ALLA NON SOMMINISTRAZIONE PER MIGLIORARE GLI ESITI NEONATALI?

QUESITO 10: NELLE DONNE CON DIAGNOSI DI MINACCIA DI PARTO PRETERMINE È EFFICACE LA SOMMINISTRAZIONE DI UN CICLO RIPETUTO DI STEROIDE RISPETTO AL SINGOLO CICLO PER MIGLIORARE GLI ESITI NEONATALI?

Raccomandazione

Nelle donne con rischio di parto pretermine spontaneo o iatrogeno tra 24^{+0} e 33^{+6} per le quali si preveda un parto entro 7 giorni, è raccomandata la somministrazione di corticosteroidi (*Raccomandazione forte, a favore, qualità delle prove moderata*)

Nelle donne che si trovano nella condizione di reiterato rischio di parto pretermine, la ripetizione di un secondo ciclo di corticosteroide è raccomandata solo se:

- siano trascorsi almeno 1-2 settimane dalla prima somministrazione
- si sia in presenza di un rischio di parto imminente (entro 7 giorni)
- l'epoca gestazionale sia $<34^{+0}$

(*Raccomandazione forte, a favore, qualità delle prove moderata*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Quesito 9 – Somministrazione di corticosteroidi vs non somministrazione

Il parto pretermine rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità neonatale. La somministrazione di corticosteroidi antenatali nelle donne a rischio di parto pretermine tra 24^{+0} e 33^{+6} settimane di gestazione è finalizzata a promuovere la maturità polmonare fetale e ridurre le complicanze respiratorie e neurologiche (Park et al., 2016; Norberg et al., 2017). Numerose metanalisi di RCT hanno confermato l'efficacia dei corticosteroidi antenatali nel ridurre in modo significativo l'incidenza di sindrome da distress respiratorio, l'uso di CPAP, il ricorso a surfattante e la mortalità perinatale (Deshmukh & Patole, 2017; Kim et al., 2020). È documentata una diminuzione del rischio di emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e sepsi neonatale precoce, con una qualità complessiva delle prove moderata-alta (Boghossian et al., 2016).

Gli esiti a lungo termine, inclusi paralisi cerebrale e ritardo dello sviluppo, non mostrano differenze significative rispetto ai non trattati, suggerendo un profilo di sicurezza favorevole (Backes et al., 2021). La terapia corticosteroidea riduce in modo consistente le complicanze respiratorie e la mortalità neonatale, con miglioramento della sopravvivenza e minori necessità di supporto intensivo (Park et al., 2016; Deshmukh & Patole, 2017).

Non sono stati evidenziati effetti avversi materni o neonatali significativi; i possibili rischi, come iperglicemia materna transitoria o modesta riduzione del peso neonatale, sono di scarsa rilevanza clinica (Magann et al., 2017). L'intervento è semplice, sicuro e facilmente implementabile in ogni contesto ostetrico. Il regime di riferimento è betametasone 12 mg intramuscolare ogni 24 ore per due dosi (Källén et al., 2015).

L'impatto economico è minimo, e l'intervento risulta altamente costo-efficace grazie alla riduzione delle complicanze neonatali gravi (Norberg et al., 2017).

Il bilancio complessivo degli effetti è fortemente favorevole alla somministrazione di corticosteroidi antenatali nelle donne a rischio di parto pretermine.

Si raccomanda l'uso tra 24^{+0} e 33^{+6} settimane, con possibile estensione a 22^{+0} – 23^{+6} settimane previa valutazione multidisciplinare e consenso informato dei genitori (Park et al., 2016; Backes et al., 2021).

Il GdL sottolinea che il beneficio della somministrazione di corticosteroidi è massimo se il parto avviene entro 7 giorni dalla somministrazione. Il rischio di parto che porta alla somministrazione deve essere reale. Per quanto riguarda la ripetizione del ciclo di steroide si sottolinea che, a fronte della riduzione del distress respiratorio è dimostrata una riduzione del peso alla nascita e un maggiore rischio di iposviluppo fetale. Pertanto, il secondo ciclo dovrebbe essere ripetuto solo dopo adeguata valutazione del rapporto rischio-beneficio e solo in presenza di imminente rischio di parto.

Quesito 10 – Somministrazione di cicli ripetuti vs singolo ciclo di corticosteroidi

In alcune donne il rischio di parto pretermine può persistere oltre 7–14 giorni dal primo ciclo di corticosteroidi. La possibilità di somministrare un secondo ciclo è stata proposta per prolungare l'effetto protettivo sulla maturazione polmonare fetale, ma la sua sicurezza e l'efficacia a lungo termine rimangono oggetto di dibattito (Magann et al., 2017; Kim et al., 2020).

Le revisioni sistematiche e metanalisi di RCT indicano che cicli ripetuti riducono ulteriormente l'incidenza di distress respiratorio, senza effetti significativi su mortalità perinatale, IVH o complicanze neurologiche (Backes et al., 2021; Boghossian et al., 2016).

Tuttavia, è stata osservata una riduzione del peso alla nascita e un incremento del rischio di neonato piccolo per età gestazionale (SGA), effetti considerati clinicamente rilevanti nei regimi di trattamento multipli (Deshmukh & Patole, 2017).

Un secondo ciclo può migliorare gli esiti respiratori neonatali in caso di rischio persistente di parto imminente, in particolare prima delle 34 settimane (Kim et al., 2020).

L'aumento del rischio di SGA e la riduzione del peso medio alla nascita richiedono cautela nell'uso ripetuto, con attenta valutazione rischio-beneficio individuale (Magann et al., 2017).

L'intervento è tecnicamente semplice, ma la ripetizione deve essere limitata ai casi in cui il rischio di parto pretermine rimane elevato dopo almeno una settimana dal primo ciclo (Norberg et al., 2017).

Costi e impatto organizzativo sono contenuti, ma l'impiego non mirato dei cicli multipli comporta un consumo non necessario di risorse e un potenziale rischio clinico (Källén et al., 2015).

Le evidenze indicano che un **singolo ciclo di corticosteroidi è sufficiente** nella maggior parte dei casi.

Un **secondo ciclo può essere preso in considerazione** solo se:

- il rischio di parto pretermine rimane elevato dopo 1–2 settimane dal primo ciclo,
- l'età gestazionale è inferiore a 34 settimane,
- vi è evidenza di imminente travaglio.
Il bilancio complessivo degli effetti è favorevole ma condizionato: la decisione deve essere personalizzata e condivisa con la paziente (Magann et al., 2017; Kim et al., 2020).

Box 4. Considerazioni aggiuntive sulla profilassi steroidea

- La somministrazione di betametasone 12 mg i.m., in due dosi a distanza di 24 ore una dall'altra è considerata come la sola modalità di profilassi corticosteroidea accettata sulla base delle evidenze scientifiche. Pertanto, intervalli di somministrazione inferiori a 24 ore non risultano consigliati.
- Tra 22^{+0} e 23^{+6} settimane la somministrazione di corticosteroidi dovrebbe essere considerata nel contesto di una scelta di gestione proattiva pre- e postnatale concordata con i genitori dopo adeguato counselling (Good Practice Statement)
- Tra 34^{+0} e 34^{+6} la somministrazione di corticosteroidi potrebbe essere valutata (Good Practice Statement)
- Ad epoca $>35^{+0}$ non dovrebbe essere considerata la somministrazione routinaria di corticosteroide (Good Practice Statement).

Quesito 9: Ciclo di corticosteroide vs nessun trattamento/placebo

Outcome	Ciclo di steroide	Nessun trattamento/placebo	Effetto relativo (RR, 95% CI)	Nº studi (partecipanti)	Certezza (GRADE)
Complicanze respiratorie (RDS, CPAP/surfattante)	280/1000	200/1000 (180–220)	RR 0.71 (0.65–0.78)	26 RCT, 11.183	●●●○ Moderata
Mortalità perinatale	90/1000	75/1000 (69–83)	RR 0.85 (0.77–0.93)	14 RCT, 9833	●●●● Alta
IVH	50/1000	29/1000 (23–38)	RR 0.58 (0.45–0.75)	12 RCT, 8475	●●○○ Bassa
Enterocolite necrotizzante	20/1000	10/1000 (6–16)	RR 0.50 (0.32–0.78)	10 RCT, 4702	●●●○ Moderata
Sepsi neonatale precoce	80/1000	48/1000 (33–70)	RR 0.60 (0.41–0.88)	7 RCT, 1708	●●●○ Moderata
Complicanze a lungo termine (paralisi cerebrale)	10/1000	6/1000 (3–10)	RR 0.60 (0.34–1.03)	5 RCT, 904	●●○○ Bassa

Quesito 10: Singolo ciclo di corticosteroide vs ciclo di steroide ripetuto

Outcome	Ciclo singolo di steroide	Ciclo ripetuto di steroide	Effetto relativo (RR, 95% CI)	Nº studi (partecipanti)	Certezza (GRADE)
Sindrome da distress respiratorio	250/1000	205/1000 (185–225)	RR 0.82 (0.74–0.90)	9 RCT, 3540	●●●● Alta
Emorragia intraventricolare grave	20/1000	20/1000 (11–36)	RR 0.98 (0.53–1.79)	5 RCT, 4161	●●●○ Moderata
Complicanze a lungo termine (sviluppo neurocognitivo)	100/1000	97/1000 (85–110)	RR 0.97 (0.85–1.10)	4 RCT, 3616	●●●○ Moderata
Enterocolite Necrotizzante	20/1000	18/1000 (12–28)	RR 0.92 (0.61–1.39)	7 RCT, 4831	●●●○ Moderata
Mortalità perinatale	50/1000	48/1000 (37–62)	RR 0.95 (0.73–1.24)	10 RCT, 5849	●●●○ Moderata
Sepsi neonatale precoce	70/1000	65/1000 (55–78)	RR 0.93 (0.79–1.11)	4 RCT, 1738	●●●● Alta
Neonato piccolo per epoca gestazionale (SGA)	100/1000	125/1000 (108–144)	RR 1.25 (1.08–1.44)	7 RCT, 4013	●●●● Alta
Peso medio alla nascita (g)	-	-74 g (-116 a – 33)	MD -74.5 g	10 RCT, 5808	●●●● Alta

RCT: Randomized Controlled Trial

Bibliografia:

1. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):715–25. 35
2. Magann EF, Haram K, Ounpraseuth S, Mortensen JH, Spencer HJ, Morrison JC. Use of antenatal corticosteroids in special circumstances: a comprehensive review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(4):395–409.
Deshmukh M, Patole S. Antenatal corticosteroids for neonates born before 25 Weeks- A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176090.
3. Backes CH, Rivera BK, Pavlek L, Beer LJ, Ball MK, Zettler ET, et al. Proactive neonatal treatment at 22 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):158–74.
4. Boghossian NS, McDonald SA, Bell EF, Carlo WA, Brumbaugh JE, Stoll BJ, et al. Association of Antenatal Corticosteroids With Mortality, Morbidity, and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Multiple Gestation Infants. *JAMA Pediatr.* 2016;170(6):593–601.
5. Norberg H, Kowalski J, Maršál K, Norman M. Timing of antenatal corticosteroid administration and survival in extremely preterm infants: a national population-based cohort study. *BJOG.* 2017;124(10):1567–74.
6. Källén K, Serenius F, Westgren M, Maršál K. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(11):1203–14.
7. Kim JK, Hwang JH, Lee MH, Chang YS, Park WS. Mortality rate-dependent variations in antenatal corticosteroid-associated outcomes in very low birth weight infants with 23– 34 weeks of gestation: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240168.

QUESITO 11: NELLE DONNE CON PARTO PRETERMINE IMMINENTE, È UTILE IL SOLFATO DI MAGNESIO RISPETTO A NESSUN TRATTAMENTO PER MIGLIORARE GLI ESITI NEONATALI?

Raccomandazione

Nelle donne con parto pretermine imminente a membrane integre o rotte ad un'epoca gestazionale inferiore a 32-34 settimane si raccomanda il trattamento con solfato di magnesio

(Raccomandazione forte a favore, qualità delle prove moderata).

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

Il parto pretermine, in particolare prima delle 32 settimane di gestazione, è associato a un elevato rischio di complicanze neurologiche permanenti nel neonato, tra cui paralisi cerebrale ed emorragia intraventricolare severa. Negli ultimi anni, diversi studi randomizzati e metanalisi hanno valutato l'impiego del **solfato di magnesio** ($MgSO_4$) come trattamento antenatale per ridurre il danno neurologico fetale in caso di parto pretermine imminente.

Le evidenze, provenienti da ampi trial multicentrici e da revisioni sistematiche (Crowther et al., 2003; Marret et al., 2007; Rouse et al., 2008; Wolf et al., 2020; Crowther et al., 2023; Shepherd et al., 2024), dimostrano che il trattamento con solfato di magnesio, rispetto a nessun trattamento o placebo, **riduce il rischio di paralisi cerebrale e del composito “morte o paralisi cerebrale”** nei bambini nati prima di 32–34 settimane. L'effetto risulta più evidente quando il trattamento è somministrato entro poche ore dal parto imminente, suggerendo un beneficio dose-dipendente e temporale.

Gli esiti critici mostrano una **riduzione significativa dell'emorragia intraventricolare severa e della paralisi cerebrale** fino ai due anni di età, mentre non si osservano benefici statisticamente significativi sulla mortalità perinatale o infantile (Shepherd et al., 2024). Non emergono differenze sostanziali negli esiti importanti come cecità, sordità, sepsi neonatale, enterocolite necrotizzante o broncodisplasia polmonare.

Gli effetti indesiderabili materni sono generalmente lievi e reversibili (vampate, nausea, ipotensione transitoria). Eventi avversi gravi sono rari e legati principalmente a sovradosaggio o infusione troppo rapida. Non si segnalano effetti negativi permanenti nei neonati esposti in utero.

Le evidenze economiche, pur limitate, indicano che la neuroprotezione antenatale con solfato di magnesio rappresenta una **strategia costo-efficace**, considerando la riduzione di disabilità neurologiche severe e i benefici a lungo termine in termini di salute pubblica e costi assistenziali (Shih et al., 2018).

Dal punto di vista della fattibilità, il trattamento è facilmente eseguibile in ambito ospedaliero, a basso costo e con elevata accettabilità sia da parte delle pazienti che del personale sanitario. È raccomandato l'uso in gravidanza <32–34 settimane, con travaglio imminente e indipendentemente dall'integrità delle membrane.

Complessivamente, il bilancio tra benefici e rischi è **fortemente favorevole** all'impiego del solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale nelle donne con parto pretermine imminente. La qualità complessiva delle prove è **moderata** per gli esiti critici e **bassa** per quelli secondari, a causa dell'eterogeneità dei protocolli e delle tempistiche di somministrazione.

Outcome	Placebo/nessun trattamento	Solfato di Mg	Effetto relativo (95% CI)	NNT	Qualità delle prove
Emorragia intraventricolare severa (Grado 3–4)	3,3%	2,5%	RR 0,76 (0,60–0,98)	92	●●●○ Moderata
Paralisi cerebrale	5,0%	3,6%	RR 0,71 (0,57–0,89)	60	●●●○ Moderata
Cecità	0,3%	0,5%	RR 1,61 (0,39–6,69)	—	●●○○ Bassa
Sordità	0,6%	0,4%	RR 0,67 (0,32–1,42)	—	●●○○ Bassa
Morte (fino a 2 anni)	11,5%	11,0%	RR 0,96 (0,82–1,13)	—	●●●○ Moderata
Morte o paralisi cerebrale	16,0%	13,9%	RR 0,87 (0,77–0,98)	56	●●●○ Moderata
Sepsi neonatale	2,0%	2,1%	RR 1,03 (0,49–2,18)	—	●●○○ Bassa
Enterocolite necrotizzante	5,5%	6,7%	RR 1,22 (0,98–1,50)	—	●●○○ Bassa
Broncodisplasia polmonare	20%	18%	RR 0,92 (0,77–1,10)	—	●●○○ Bassa

RR: Relative Risk

Bibliografia:

1. Drummond PM, Colver AF. Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970–94. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2002;16:172–180.
2. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics.* 1995;95:263–269.
3. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE, et al. Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:1111–1118.
4. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO₄) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(20):2669–2676.
5. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévéque C, Hellot MF, et al. Magnesium sulphate given before very preterm birth to protect infant brain: the PREMAG randomized controlled trial. *BJOG.* 2007;114(3):310–318.
6. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med.* 2008;359(9):895–905.
7. Wolf HT, Brok J, Henriksen TB, Greisen G, Salvig JD, Pryds O, et al. Antenatal magnesium sulphate for prevention of cerebral palsy in infants born preterm: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *BJOG.* 2020;127(10):1217–1225.
8. Crowther CA, Ashwood P, Middleton PF, McPhee A, Tran T, Harding JE, et al. Prenatal intravenous magnesium at 30–34 weeks' gestation and neurodevelopmental outcomes in offspring: the MAGENTA randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(7):603–614.
9. Shepherd ES, Goldsmith S, Doyle LW, Middleton P, Marret S, Rouse DJ, Pryde P, Wolf HT, Crowther CA. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;(5):CD004661.
10. Shih STF, Tonmukayakul U, Imms C, Reddiough D, Graham HK, Cox L, Carter R. Economic evaluation and cost of interventions for cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(6):543–558.

QUESITO 12: NELLE DONNE CON PARTO PRETERMINE IMMINENTE, IL TAGLIO CESAREO DI ROUTINE È EFFICACE PER MIGLIORARE GLI ESITI NEONATALI E MATERNI RISPETTO AL PARTO VAGINALE?

Raccomandazione

Nelle donne con parto pretermine imminente e feto in presentazione cefalica il Taglio Cesareo di routine non è suggerito rispetto al parto vaginale, al fine di migliorare gli esiti perinatali e materni
(Raccomandazione condizionata, contro, qualità delle prove molto bassa).

Box 5. Considerazioni aggiuntive sulla modalità di parto

Il Taglio Cesareo dovrebbe essere offerto per le comuni indicazioni ostetriche materne o fetal e considerato nelle donne tra la 26° e la 36° settimana di gestazione con un feto in presentazione podalica (*Good Practice Statement*)

Nelle epoche gestazionali inferiori a 26+0 il ricorso a Taglio Cesareo è da considerare in base alla presentazione del feto, al fine di migliorare gli esiti perinatali dopo adeguata valutazione del bilancio rischio-beneficio per madre e neonato, nel contesto di una scelta di gestione proattiva pre e postnatale concordata con i genitori dopo adeguato counselling (*Good Practice Statement*)

Analisi della letteratura e interpretazione delle prove

La scelta della modalità di parto in caso di parto pretermine rappresenta un tema di grande complessità, che richiede di bilanciare i rischi materni e neonatali e di considerare fattori come la presentazione fetale, l'epoca gestazionale e le condizioni cliniche materno-fetali.

Le evidenze provenienti da studi randomizzati e da revisioni sistematiche di ampie dimensioni mostrano che **non esiste un chiaro vantaggio del taglio cesareo di routine rispetto al parto vaginale** per migliorare gli esiti perinatali o materni nelle gravidanze pretermine (Alfirevic et al., 2013; Demertzidou et al., 2023; Blanc et al., 2021). I pochi studi randomizzati disponibili, basati su piccoli campioni (meno di 100 neonati complessivi), non hanno evidenziato differenze significative nella mortalità perinatale tra i due gruppi.

Nei sottogruppi con **presentazione cefalica**, il parto vaginale non risulta associato a un aumento del rischio di mortalità o di gravi complicanze neonatali rispetto al cesareo. Al contrario, nei **feti in presentazione podalica** con età gestazionale inferiore a 32 settimane, il cesareo programmato sembra ridurre il rischio di mortalità neonatale (Unger et al., 2024).

Per quanto riguarda gli **esiti neonatali respiratori**, non emergono differenze significative nell'incidenza di sindrome da distress respiratorio o necessità di ventilazione meccanica tra le due modalità di parto, anche se alcuni studi osservazionali suggeriscono una minore incidenza di displasia broncopolmonare dopo taglio cesareo. Le evidenze, tuttavia, sono di qualità molto bassa e non permettono conclusioni definitive (Demertzidou et al., 2023).

Gli **esiti neurologici** (emorragia intraventricolare, leucomalacia periventricolare e paralisi cerebrale) non differiscono tra parto vaginale e cesareo, né a breve né a lungo termine. Anche l'incidenza di sepsi neonatale ed enterocolite necrotizzante è sovrapponibile tra i gruppi (Luong Thanh et al., 2019).

Sul piano materno, invece, il **taglio cesareo pretermine**, in particolare sotto le 28 settimane, è associato a un rischio significativamente maggiore di complicanze gravi, tra cui emorragia, infezioni e necessità di rianimazione post-operatoria (Blanc et al., 2021; Cerra et al., 2021).

Nel complesso, la qualità delle prove è **molto bassa**, a causa di limitazioni metodologiche, eterogeneità dei campioni e bassa numerosità dei RCT disponibili. Tuttavia, la coerenza delle evidenze suggerisce che la scelta della modalità di parto debba essere **individualizzata** in base alla presentazione fetale e all'età gestazionale.

Sulla base di tali dati, il **taglio cesareo di routine non è raccomandato** nelle donne con parto pretermine imminente e feto in presentazione cefalica, mentre **può essere considerato** nei casi di presentazione podalica tra 26 e 36 settimane o in epoche gestazionali inferiori a 26 settimane, dopo adeguato counselling multidisciplinare e valutazione del rapporto rischio-beneficio.

Dal punto di vista organizzativo, la decisione deve essere condivisa in un contesto di assistenza perinatale avanzata, con coinvolgimento del team neonatologico e ostetrico. I costi e la fattibilità della procedura non differiscono significativamente da quelli del parto a termine, ma le complicanze materne post-operatorie aumentano sensibilmente alle epoche gestazionali più basse.

Outcome	Rischio con parto vaginale	Rischio con TC	Effetto relativo (IC 95%)	Nº studi (partecipanti)	Certezza (GRADE)
Mortalità perinatale	150/1000	110/1000 (10–170)	RR 0.29 (0.07–1.14)	3 RCT, 89	●○○○ Molto bassa
Mortalità neonatale (sottogruppi)	130/1000	80/1000 podalici <32w (50–120) 130/1000 vs 120/1000 cefalici	OR 0.34 (0.13–0.88) podalici <32w OR 0.90 (0.60–1.37) cefalici	2 SR, ~22.000 neonati	●●○○ Bassa
Complicanze respiratorie (RDS, ventilazione, BPD)	250/1000	220/1000 (160–280)	RR 0.55 (0.27–1.10) OR 0.76 (0.59–0.99) ventilazione OR 0.61 (0.45–0.83) BPD	3 RCT (103) + SR (27 studi, 22.887)	●○○○ Molto bassa
Complicanze cerebrali (IVH grave, PVL)	100/1000	110/1000 (90–140)	OR 1.14 (0.92–1.41)	SR 27 studi (22.887)	●○○○ Molto bassa
Complicanze a lungo termine (paralisi cerebrale, deficit neuro)	50/1000	33/1000 (10–110)	RR 0.65 (0.19–2.22)	1 RCT (38)	●○○○ Molto bassa
Sepsi neonatale	80/1000	78/1000 (55–110)	OR 0.98 (0.70–1.36)	SR 27 studi	●○○○ Molto bassa
Enterocolite necrotizzante (NEC)	20/1000	25/1000 (19–35)	OR 1.28 (0.95–1.74)	SR 27 studi	●○○○ Molto bassa
Morbilità materna grave (emorragia, infezioni, rianimazione)	50/1000	85/1000 (75–95)	RR 1.65 (1.52–1.78)	SR 6 studi (45.572 donne)	●●○○ Bassa

RCT: Randomized Controlled Trial; SR: Systematic Review; IVH: emorragia intraventricolare; RDS: sindrome da distress respiratorio PVL: leucomalacia periventricolare, BPD: displasia broncopolmonare.

Bibliografia:

- Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. Cochrane Database Syst Rev. 2013;9:CD000078.
- Demertzidou E, Chatzakis C, Cavoretto P, Sarafidis K, Eleftheriades M, Gerede A, Dinas K, Sotiriadis A. Effect of mode of delivery on perinatal outcome in severe preterm birth: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;62(4):471–485.
- Unger V, Gasparics Á, Nagy Z, Hernádföi M, Nagy R, Walter A, Farkas N, Szabó M, Hegyi P, Garami M, Varga P. Cesarean delivery is associated with lower neonatal mortality among breech pregnancies: a systematic review and meta-analysis of preterm deliveries ≤32 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol. 2024;231(6):589–598.e21.
- Blanc J, Rességuier N, Loundou A, Boyer L, Auquier P, Tosello B, d'Ercole C. Severe maternal morbidity in preterm cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;261:116–123.
- Cerra C, Morelli R, Di Mascio D, Buca D, Di Sebastiano F, Liberati M, D'Antonio F. Maternal outcomes of cesarean delivery performed at early gestational ages: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM.2021;3(4):100360.
- Luong Thanh BY, Lumbiganon P, Pattanittum P, Laopaiboon M, Vogel JP, et al. Mode of delivery and pregnancy outcomes in preterm birth: a secondary analysis of the WHO Global and Multi-country Surveys. Sci Rep. 2019;9:1–10.
- Mazzoni A, Althabe F, Liu NH, Bonotti AM, Gibbons L, Sánchez AJ, Belizán JM. Women's preference for caesarean section: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BJOG. 2011;118(4):391–399.
- NICE. Preterm labour and birth (NG25). London: National Institute for Health and Care Excellence; 2022.

9. World Health Organization. WHO recommendation on the optimal mode of birth for women in refractory preterm labour. Geneva: WHO; 2015.

CAPITOLO 7. Revisione esterna

Dopo aver redatto la presente Linea Guida, il documento condiviso con il panel di esperti è stato inviato a un revisore esterno, esperto appartenente alle diverse discipline coinvolte nell'ambito della gestione della gravidanza a rischio:

- **Prof. Vincenzo Berghella**, Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia (USA) ; Specialista in Medicina Materno-Fetale
- **Prof. Daniele De Luca**, Physiopathology and Therapeutic Innovation Unit, Paris Saclay University; Division of Pediatric and Neonatal Critical Care, APHP-Paris Saclay University Hospital, “A. Beclère” Medical Center, Specialista in Neonatologia e Pediatria

Gli esperti hanno valutato la pertinenza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni proposte, la chiarezza espositiva del documento e la coerenza con le raccomandazioni e le evidenze scientifiche presentate. Le modifiche suggerite sono state esaminate e se ritenute appropriate, incorporate nel documento finale.

CAPITOLO 8. Aggiornamento

La revisione di questa Linea Guida è programmata a 5 anni dopo la sua pubblicazione. Dopo 3 anni dalla pubblicazione, un gruppo di lavoro delle Società promotrici della Linea Guida verificherà la presenza di nuove evidenze: se emergono nuove evidenze che potrebbero portare a un cambiamento nella pratica clinica, l'aggiornamento sarà anticipato a 3 anni per solo tali argomenti.

CAPITOLO 9. Disseminazione

La linea guida sarà oggetto di pubblicazione sul sito web della Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e di tutte le società che hanno collaborato alla stesura. Inoltre, si seguiranno le seguenti strategie:

- diffusione dell'iniziativa sui media e sulla stampa;
- opuscoli per pazienti;
- pubblicazione del testo integrale sul sito SNLG-ISS;
- pubblicazione scientifica su rivista peer review internazionale;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali.

Inoltre, per facilitare l'accessibilità della presente Linea Guida, verrà prodotto un sommario delle raccomandazioni volto ai medici ed un sommario user-friendly per l'utenza. Il materiale verrà pubblicato sul sito web delle Società Scientifiche promotrici.

CAPITOLO 10. Implementazione delle raccomandazioni e monitoraggio

L'efficacia delle raccomandazioni contenute nella presente Linea Guida dipende non solo dalla loro adozione nei diversi contesti clinici, ma anche dalla capacità del sistema sanitario di monitorarne l'applicazione e gli esiti nel tempo. L'implementazione deve pertanto prevedere un piano strutturato di monitoraggio, basato su indicatori misurabili, coerenti con i quesiti clinici trattati e con le priorità assistenziali individuate. Gli indicatori proposti sono definiti secondo la metodologia del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità e rispondono ai criteri di:

- rilevanza clinica e organizzativa,
- validità e affidabilità,
- fattibilità di raccolta su base nazionale,
- sensibilità al cambiamento nel tempo.

Le principali fonti informative di riferimento sono i flussi nazionali consolidati:

- CeDAP (Certificato di Assistenza al Parto),
- SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera),
- flusso farmaceutico NSIS
- e, dove disponibili, audit clinici regionali o aziendali.

Gli indicatori si articolano in due categorie principali:

1. **Indicatori di monitoraggio (processo)** – misurano il grado di aderenza delle pratiche cliniche alle raccomandazioni della Linea Guida.
2. **Indicatori di esito (outcome)** – valutano l'impatto dell'attuazione delle raccomandazioni sulla salute materna, fetale e neonatale.

9.1 Area Diabete Gestazionale

Per il diabete gestazionale, gli indicatori si concentrano su tre aspetti: lo screening tempestivo, la gestione della gravidanza complicata da GDM e il follow-up post partum.

Gli **indicatori di monitoraggio** prioritari includono:

- la percentuale di donne a rischio sottoposte a screening precoce (16–18 settimane), per verificare la corretta identificazione delle gravidanze a rischio;

- la percentuale di donne con GDM sottoposte ad almeno due ecografie di crescita fetale nel terzo trimestre, indicativa dell'applicazione del monitoraggio raccomandato;
- la percentuale di donne con diabete gestazionale sottoposte a OGTT post-partum entro 6 mesi, che misura la continuità assistenziale e la prevenzione secondaria del diabete tipo 2.

Gli indicatori di esito principali riguardano:

- la frequenza di macrosomia neonatale (>4.500 g), come misura indiretta del controllo metabolico materno;
- la percentuale di tagli cesarei elettivi per macrosomia;
- e la frequenza di ipoglicemia neonatale, indicatore clinico di compenso glicemico e di sicurezza neonatale.

Tutti gli indicatori possono essere derivati dai flussi CeDAP, SDO e, per i farmaci e i controlli post-partum, dai flussi ambulatoriali e farmaceutici regionali.

9.2 Area: Disordini Ipertensivi della Gravidanza

Per i disordini ipertensivi, gli indicatori proposti mirano a monitorare la prevenzione, la gestione farmacologica e gli esiti clinici associati.

Gli **indicatori di monitoraggio** includono:

- la percentuale di donne ad alto rischio trattate con aspirina a basse dosi (ASA) entro la 16^a settimana, per misurare l'implementazione della profilassi raccomandata;
- la percentuale di donne con ipertensione non severa in trattamento antipertensivo, in accordo con la raccomandazione di trattare anche le forme moderate;
- la percentuale di donne con preeclampsia trattate con solfato di magnesio ($MgSO_4$) per la profilassi dell'eclampsia;
- e la percentuale di donne con sindrome HELLP trattate con corticosteroidi, utile a monitorare l'aderenza alle raccomandazioni sulla gestione di tale condizione.

Gli **indicatori di esito** comprendono:

- la percentuale di parti pretermine (<37 settimane) tra le donne con preeclampsia, indicativa della severità e dell'efficacia della gestione;
- la frequenza di eventi di morbilità materna grave (eclampsia, ictus, DIC), derivabile dai flussi SDO;
- e la percentuale di neonati con peso inferiore al decimo percentile tra le gravidanze complicate da disordini ipertensivi, quale misura degli effetti sulla crescita fetale.

Questi indicatori possono essere monitorati attraverso i flussi CeDAP, SDO, e i sistemi regionali di tracciamento delle prescrizioni farmaceutiche (NSIS).

9.3 Area Restrizione di Crescita Fetale

Nel caso della restrizione di crescita fetale, il monitoraggio si focalizza sulla correttezza diagnostica, la gestione centralizzata dei casi e gli esiti perinatali.

Gli **indicatori di monitoraggio** raccomandati includono:

- la percentuale di diagnosi di restrizione di crescita basate su criteri biometrici e doppler, per valutare l'aderenza ai criteri diagnostici internazionali;
- la percentuale di gravidanze con FGR <34 settimane riferite a centri di III livello, come indicatore di appropriatezza nella centralizzazione delle cure;
- e la percentuale di gravidanze FGR <34 settimane trattate con profilassi corticosteroidea, a testimonianza della corretta applicazione delle raccomandazioni per la prevenzione della prematurità iatrogena.

Gli **indicatori di esito** includono:

- la mortalità perinatale in gravidanze complicate da FGR, come misura sintetica della qualità e tempestività della gestione;
- la percentuale di tagli cesarei eseguiti per compromissione doppler documentata, per valutare l'appropriatezza delle indicazioni al parto;
- e la frequenza di neonati con peso <3° percentile, quale indicatore di severità e di outcome fetale.

La misurazione di questi indicatori può essere effettuata tramite CeDAP e SDO.

9.4 Area Parto Pretermine

Gli indicatori relativi al parto pretermine riflettono le principali raccomandazioni sulla prevenzione, gestione farmacologica e outcome neonatale.

Gli **indicatori di monitoraggio** includono:

- la percentuale di donne con pregresso parto pretermine sottoposte a valutazione ecografica della cervice uterina entro 24 settimane, come misura di aderenza alla raccomandazione di screening;
- la percentuale di donne a rischio trattate con progesterone vaginale, indicativa dell'implementazione della strategia preventiva raccomandata;

- la percentuale di donne con minaccia di parto pretermine trattate con corticosteroidi, e la percentuale di donne con rottura prematura delle membrane (PPROM) trattate con antibiotici, entrambe misurabili tramite SDO e CeDAP.

Gli **indicatori di esito** comprendono:

- la percentuale di nati pretermine <34 settimane sul totale dei nati, come misura di incidenza e di efficacia delle strategie preventive;
- la mortalità neonatale entro 28 giorni nei nati pretermine, derivabile dal registro SIN;
- e la percentuale di ricoveri in terapia intensiva neonatale (TIN) tra i nati 34–37 settimane, come indicatore di qualità assistenziale e di outcome a breve termine.

9.5 Modalità di implementazione e revisione

Gli indicatori proposti devono essere raccolti e analizzati con cadenza annuale a livello regionale e nazionale. Le Regioni e le Aziende sanitarie potranno adottare indicatori aggiuntivi locali, ad esempio per valutare la tempestività dei controlli ecografici o la disponibilità di risorse dedicate.

I risultati delle analisi degli indicatori dovranno confluire nei report di audit clinico e costituire la base per il piano di aggiornamento periodico della Linea Guida (Capitolo 7).

In questo modo, l'implementazione e il monitoraggio diventeranno strumenti di miglioramento continuo della qualità e della sicurezza dell'assistenza ostetrica e neonatale nel contesto nazionale.

CAPITOLO 11. Indipendenza editoriale

La presente Linea Guida è stata finanziata dalla Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia (SIGO).