GESTIONE DEL PARTO PRETERMINE

RACCOMANDAZIONI

GESTIONE DEL PARTO PRETERMINE

Raccomandazioni

Direttivo Sigo

PRESIDENTE	Paolo Scollo
PAST PRESIDENT	Nicola Surico
VICE PRESIDENTE	Mauro Busacca
CONSIGLIERI	Giuseppe De Placido
	Valeria Dubini
	Emilio Stola
	Pier Luigi Venturini
TESORIERE	Sandro Massimo Viglino
SEGRETARIO	Enrico Vizza

Direttivo Aogoi

PRESIDENTE	Vito Trojano
PAST PRESIDENT	Giovann Monni
VICE PRESIDENTE	Sandro Massimo Viglino
	Elsa Viora
SEGRETARIO	Antonio Chiàntera
TESORIERE	Carlo Maria Stigliano
CONSIGLIERI	Luigi Alio
	Pasquale Pirillo
	Maurizio Silvestri

Direttivo Agui

PRESIDENTE	Nicola Colacurci
PAST PRESIDENT	Massimo Moscarini
SEGRETARIO	Fabio Parazzini
TESORIERE	Francesco Maria Primiero
CONSIGLIERI	Sandro Gerli
	Roberto Marci
	Anna Maria Paoletti
	Antonio Perino

Direttivo Fondazione

PRESIDENTE	Fabio Sirimarco
VICE PRESIDENTE	Yoram Jacob Meir
CONSIGLIERI	Cristofaro De Stefano
	Fabio Parazzini
	Franco Antonio Ragusa
	Anita Regalia
	Enrico Vizza

Presentazione

La Fondazione Confalonieri Ragonese vuole essere un luogo nel quale sviluppare un percorso di valorizzazione del pensiero ginecologico, attraverso la sintesi delle conoscenze in materia scientifica, assistenziale e legislativa. Tale attività si esprimerà con la produzione costantemente aggiornata di documenti che possano supportare i professionisti nel loro agire e contestualmente orientare le Istituzioni per le scelte che sono chiamate a compiere in campo normativo.
L'obiettivo che la Fondazione si prefigge è quello di ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici elaborati dalle Società Scientifiche SIGO-AOGOI-AGUI, senza trascurare l'eventualità che Istituzioni pubbliche e Aziende private possano commissionare studi su tematiche specifiche.
In accordo con la terminologia adottata dalla comunità scientifica internazionale, la produzione documentale della Fondazione sarà costituita da:

1. **Dichiarazioni**: indicazioni per la buona pratica clinica su temi che verranno sollevati dalle Società Scientifiche e che dovranno tenere conto di una loro immediata applicabilità ai contesti lavorativi. Esprimono il consenso dei partecipanti al gruppo di studio intorno ad una posizione comune.

2. **Opinioni**: documenti che esprimono la posizione di SIGO-AOGOI-AGUI su argomenti di attualità in campo scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente ma anche un orientamento per le procedure future.

3. **Linee Guida**: risultato di un lavoro collettivo di esame su specifiche condizioni, allo scopo di fornire al professionista ed alle Istituzioni raccomandazioni sul processo decisionale. Esse, per definizione, non sono vincolanti e non devono condurre ad un comportamento clinico obbligatorio; devono piuttosto, attraverso lo studio sistematico della produzione scientifica esistente, fornire un supporto decisionale a scelte che comunque tengano conto delle condizioni e necessità del paziente, del contesto nel quale si opera e delle risorse disponibili.

Il Presidente
Fabio Sirimarco

ESTENSORI

GIANCARLO CONOSCENTI

LUANA DANTI

GIANCARLO DI RENZO

MARIA TERESA GERVASI

ANNA LOCATELLI

LUIGI ORFEO

ANITA REGALIA

FACILITATORE

ANITA REGALIA

REVISORI

PAOLO SCOLLO – Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

VITO TROJANO – Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

NICOLA COLACURCI – Associazione Ginecologi Universitari Italiani

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

FABIO SIRIMARCO – Fondazione Confalonieri Ragonese

PREMESSA

Nel 2014 la SIGO ha richiesto alla Fondazione Confalonieri Ragonese di stilare una linea guida sulla gestione del parto pretermine, per intervenire su una condizione clinica che impegna una quantità rilevante di risorse economiche e sociali, per promuovere l'adozione nei diversi Centri delle pratiche che si sono dimostrate utili sulla base delle evidenze attualmente disponibili, per abbandonare abitudini e pratiche che si sono dimostrate inefficaci o dannose.

Obbiettivo specifico di questa linea guida è quello di

. valutare l'efficacia dei test diagnostici di parto pretermine e l'efficacia degli interventi terapeutici

. valutare l'efficacia dei test di screening nel ridurre la prevalenza di prematurità

. valutare l'efficacia degli interventi profilattici

. sottolineare l'importanza della prevenzione primaria e secondaria, pur nella consapevolezza dell'incertezza di questa materia

- proporre raccomandazioni praticabili nella pratica corrente

Popolazione della linea guida

La presente linea guida interessa le donne con gravidanza singola

- a rischio di parto pretermine in quanto hanno una anamnesi positiva per parto spontaneo pretermine, rottura pre termine delle membrane, precedenti aborti nel 2° trimestre, traumi cervicali (conizzazione, diatermocoagulazione profonda, loop estese)
- considerate a rischio di parto pretermine per una lunghezza cervicale corta identificata con l'ecografia e/o per protrusione del sacco amniotico
- con rottura pretermine delle membrane
- con minaccia di parto prematuro
- con travaglio pretermine spontaneo.

Da questa linea guida sono state escluse le donne con gravidanza gemellare e le donne la cui gravidanza è stata interrotta terapeuticamente < 37 settimane per complicanze della gravidanza, in assenza di minaccia di parto prematuro (prematurità iatrogena).

Fasi di sviluppo della linea guida

a) **Costituzione di un gruppo di lavoro multidisciplinare** che è stato formato includendo noti esperti nazionali sulla gestione del parto pretermine, attivi anche in organismi internazionali quali l'OMS e la FIGO, coordinati da un membro della Fondazione.

b) **Individuazione di linee guida pubblicate dopo il 2010** potenzialmente adottabili nello specifico contesto italiano.

Oltre alle diverse revisioni della Cochrane Library sull'argomento sono state analizzate/revisionate le indicazioni cliniche riportate:

- nei Practice Bulletin dell'ACOG "Prediction and prevention of preterm birth" (ottobre 2012), "Management of preterm labor" (giugno 2012), "Premature rupture of membranes" (ottobre 2013), "Cerclage for the management of cervical insufficiency" (febbraio 2014)
- nei Green–top Guideline del RCOG "Cervical cerclage" (n. 60, Maggio 2011), "Preterm prelabour Rupture of Membranes" (n.44, Ottobre 2010), "Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality" (n. 7, Ottobre 2010), "Tocolysis for Women in Preterm Labour" (n. 1b, Febbraio 2011)
- nelle Clinical Practice Guideline della SCOG "Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies" (n.257, Maggio 2011), "Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection" (n.258, Maggio 2011), "Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes" (n. 233, Settembre 2009), "Management of Group B Streptococcal Bacteriuria in Pregnancy" (n.276, Maggio 2012).
- nella Guideline del NICE "Preterm labour and birth methods, evidence and recommendations " (Draft for consultation 1 giugno 2015).
- nella linea guida dell'European Association of Perinatal Medicine "Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth" (2011).
- nell'European consensus conference sullo screening GBS (2015)

E' stata inoltre revisionata la linea guida "Parto pretermine" pubblicata dall'AOGOI nel 2009.

Sono state inoltre analizzate le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità **"**WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes " (settembre 2015) e i Good Practices Advices del *Working group on best practice on maternal-fetal medecine* della FIGO 2014 "Cervical length and progesterone for the prediction and prevention of preterm birth" e 2015 "Magnesium sulphate use in obstetrics" "Ultrasound examination in pregnancy".

c) **Formulazione dei quesiti clinici** derivati dai quesiti posti nelle linee guida ACOG, RCOG e nella linea guida in progress del NICE (2016). Sono stati formulati i quesiti riportati in allegato 1 e che si ritrovano nello sviluppo della linea guida.

d) **Suddivisione del lavoro** di ricerca bibliografica e stesura del testo tra i diversi componenti del gruppo

e) Formulazione delle raccomandazioni esaminando le proposte fatte da ciascun membro relativamente al proprio ambito di approfondimento e stesura.
Il metodo di grading adottato è quello della Canadian Task Force on Perinatal Health Examination descritto nel Manuale metodologico PNLG (pg 87-88). Nel caso di quesiti per i quali non sono stati individuati studi, le raccomandazioni sono state formulate sulla base delle opinioni del panel e segnalate con l'acronimo BPC (Buona Pratica Clinica).
Per ogni argomento principale è stato anche sintetizzato un box con uno o più Messaggi chiave, con l'intento di focalizzare lo stato delle conoscenze sul tema, al di là delle raccomandazioni che vengono poi fornite nel dettaglio sull'argomento.

f) Aperta visione per commenti per 30 giorni…..

g) Revisione esterna del documento finale….

LE RACCOMANDAZIONI

CERVICOMETRIA

- L'ETV è la tecnica di prima scelta per la valutazione della lunghezza cervicale finalizzata a identificare donne con gravidanza singola a rischio di PPT spontaneo. (II B)
- L'ETA è meno affidabile della ETV soprattutto nei casi di cervice corta. (II B)
- L'ETP è indicata in caso di mancata disponibilità dell'ETV o di rifiuto da parte della paziente. (II B)
- Nel 2° trimestre le misurazioni ripetute della lunghezza cervicale vs la singola misurazione non migliorano l'accuratezza diagnostica nella predittività di PPT. (I C)
- Nei casi a rischio in cui si opta per la misurazione seriata sembra ragionevole un intervallo di 1-2 settimane fra le misurazioni. (II C)
- E' auspicabile sottoporre tutte le donne a cervicometria con ETV durante l'esame ecografico del 2° trimestre al fine di identificare i casi con cervice molto raccorciata. (IA)
- L'attivazione di un programma di screening deve prevedere una corretta formazione degli operatori ecografisti. (IIB)
- Nei casi in cui una ETV effettuata tra 16 e e 24 settimane riscontri una misurazione $\leq$ 20 mm e > 10 mm proporre la somministrazione di 200 mg die di progesterone vaginale fino alla 36.6 settimane o alla rottura delle membrane. (IA)
- Nelle donne con gravidanza singola, asintomatiche e con fattori anamnestici ad alto rischio per PPT l'ETV nel 2° trimestre ha un'indicazione clinica. (IA)
- In questo gruppo di donne il rischio di PPT aumenta in caso di cervicometria < 25 mm entro 24 settimane. (IA)
- La cervicometria con ETV in donne con gravidanza singola, > 24 settimane e con minaccia di PPT è un predittore indipendente di PPT spontaneo e la sua accuratezza diagnostica è caratterizzata da un basso VPP e da un elevato VPN. (IA)
- In donne con gravidanza singola, fra 24-34 settimane e con minaccia di PPT la cervicometria con ETV consente di stratificare il rischio e di ottimizzare l'assistenza indirizzando le pazienti con canale cervicale corto (< 15 mm) e quindi a maggior rischio di PPT spontaneo imminente verso un management intensivo e quelle con canale cervicale lungo (> 30 mm) verso una gestione ambulatoriale. (II B)
- Nei casi con cervicometria intermedia (> 15 $\leq$30 mm) il VPP dell'ETV nella predittività di PPT è migliorato dal ricorso a metodiche ancillari. (I B)

TOCOLISI

- Utilizzare tocolisi in presenza di una diagnosi consolidata di minaccia di parto pretermine entro 34+6 settimane. (II A)
- L'uso di un farmaco tocolitico in presenza di minaccia di parto prematuro è raccomandato solo qualora una dilazione di 2-7 giorni possa essere utilizzata per effettuare interventi finalizzati a migliorare gli esiti neonatali, quali la somministrazione antenatale di corticosteroidi, il completamento di un ciclo di corticosteroidi, e/o il trasferimento in utero ad un Centro appropriato per le cure neonatali. (IA)
- L'uso di un farmaco tocolitico non è raccomandato quando vi sia una qualunque controindicazione ostetrica o medica a prolungare la gravidanza. (BPC)
- Non utilizzare tocolisi in assenza di attività contrattile come prevenzione nei casi in cui si somministrano corticosteroidi. (BPC)
- Non è utile prolungare l'uso della terapia tocolitica per più di 48 ore. (IA)
- Preferire come prima linea > 28 settimane Nifedipina (facendo richiesta al servizio farmaceutico per il suo uso off label) o Atosiban. (I A)
- Utilizzare COX inibitori (indometacina) solo fino a 32 settimane per non più di 48 ore. (I C)
- Non utilizzare beta-mimetici in presenza di: gemellarità, cardiopatia materna, ipertiroidismo, diabete mellito. (I A)
- Evitare l'uso di un'associazione di più farmaci tocolitici. (II B)
- Le pazienti sottoposte a tocolisi devono ricevere valutazione periodica dei parametri vitali e bilancio idrico. (BPC)
- La tocolisi è controindicata in presenza di distacco di placenta e corioamniosite clinica. (BPC)
- L'efficacia della tocolisi < 26 settimane non è nota. (I B)

PROGESTERONE

Si raccomanda la somministrazione profilattica di Progesterone nelle seguenti condizioni:

- Donna con storia precedente di parto pretermine definita come:
  - parto improvviso avvenuto tra la 16+6 e la 36+6 settimane
  - parto di feto morto avvenuto nel II trimestre (prima della 24^ settimana)
  - rottura delle membrane pretermine (preparto)
  - dilatazione cervicale avanzata o "bulging" delle membrane

- ✓ Si raccomanda somministrazione di idrossiprogesterone caproato (17OHPC) 250 mg im/settimanale o progesterone micronizzato per via vaginale (90-100 mg/die) dalla 16^ alla 36+6^ settimana (IA)

- Donna asintomatica con riscontro di cervicometria ridotta (10-20 mm) alla 19-23.6 settimana.:
  - ✓ Si raccomanda somministrazione di Progesterone vaginale micronizzato (90 mg/die al mattino) dalla 19^ sg alla 36+6 settimana. (IA). La somministrazione di 90 mg/die di Progesterone vaginale micronizzato è risultata equivalente alla somministrazione di 200 mg/die sia in termini di riduzione di rischio di parto pretermine che di riduzione della morbilità e mortalità neonatale.
- Nelle donne con riscontro di lunghezza cervicale fra 20 e 25 mm e' consigliabile una attenta valutazione dei fattori di rischio ed un controllo della cervicometria dopo 7-14 giorni. (VIA)
- Non si raccomanda la somministrazione di Progesterone (17OHP-C o progesterone vaginale) come tocolitico in travaglio di parto (I C)
- L'uso come terapia di mantenimento della tocolisi dopo episodio acuto in pazienti con travaglio pretermine non è correntemente suggerito (IC)
- La somministrazione profilattica di Progesterone (17OHPC o progesterone vaginale) in donne sottoposte a trachelectomia, conizzazione o trattamento cervicale mediante ansa diatermica non è raccomandata. Tale trattamento e' consigliato in caso di modificazioni della lunghezza cervicale. (VIA) .

CERCHIAGGIO

- Proporre il cerchiaggio nelle donne con gravidanza singola, precedente parto pretermine <34 settimane e una cervice < 25 mm fra 16 e 24 settimane. (IA)
- I dati attualmente disponibili non raccomandano l'uso del cerchiaggio nelle gravidanze singole con cervice < 25 mm fra 16 e 24 settimane senza un parto pretermine precedente. (II D)
- Offrire un cerchiaggio elettivo fra 12 e 14 settimane alle donne con una storia di 3 o più parti pretermine o aborti tardivi. (IA–IB)
- Seguire longitudinalmente con misurazioni cervicometriche le donne con uno o due precedenti parti pretermine o aborti tardivi tra 16 e 24 settimane. (IIB)
- Il cerchiaggio profilattico non è indicato nelle donne con anomalie mulleriane, precedente chirurgia cervicale, o dilatazioni e curettages multipli. (IB)

- Valutare il cerchiaggio addominale nelle donne con pregressa trachelectomia radicale o una storia di insufficienza cervicale con fallimento del cerchiaggio pregresso. (IIC)
- Fino 24 settimane (o oltre in casi selezionati), in presenza di dilatazione cervicale < 4 cm, con o senza protrusione delle membrane oltre l'orifizio uterino esterno, in assenza di contrazioni uterine e corion-amniosite è raccomandato offrire il cerchiaggio di emergenza. (II-3C)
- Non è raccomandato il bed rest, la riduzione dell'attività, la sospensione dei rapporti sessuali nel trattamento dell'insufficienza cervicale. (IB)
- Né gli antibiotici né l'uso di tocolitici profilattici migliorano l'efficacia del cerchiaggio profilattico o su indicazione ecografica e pertanto non ne è raccomandato l'utilizzo. (IIB)

PESSARIO

- In attesa di evidenze concordanti l'uso del pessario profilattico dovrebbe rientrare in protocolli di ricerca

CONDUZIONE PPROM

- Minimizzare i rischi infettivi (IA):
  - Evitare la visita digitale se non in travaglio e utilizzare uno speculum sterile
  - Somministrare antibiotici a largo spettro per almeno 7 gg < 34 settimane
  - Effettuare profilassi GBS al parto
- Somministrare un singolo corso di corticosteroidi fra 24 e 34 settimane. (IA)
- Infondere magnesio solfato < 32 settimane come neuroprotezione fetale se parto imminente. (IA)
- Effettuare un management conservativo < 33.6 settimane in assenza di controindicazioni materno fetali. (IA)
- In caso di PPROM > 34 settimane l'opzione di una conduzione d'attesa deve essere discussa con la donna. (I B)
- Non ci sono evidenze < 24 settimane su quale sia la conduzione più appropriata. (III C)
- Non utilizzare la tocolisi terapeutica in caso di PPROM perchè non migliora l'outcome neonatale e aumenta i rischi infettivi per la madre. (IB)

STAM

- E' opportuno organizzare un trasporto STAM su tutto l'ambito nazionale per ridurre la mortalità e morbilità neonatale. (IA)
- Per garantire l'efficacia dello STAM è necessaria una rete di assistenza attiva 24 ore su 24. (BPC)
- E' opportuno sviluppare protocolli clinici e organizzativi specifici per le differenti situazioni cliniche. (BPC)

CORTICOSTEROIDI

- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata per le donne a rischio di parto prematuro da 24.0 fino a 34.6 settimane di gestazione. (IA)
- Per epoche gestazionali inferiori a 24 settimane valutare caso per caso. (IIB)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata per le donne quando il parto prematuro è previsto entro 24 ore e fino a 7 giorni dopo il trattamento. (IA)
- Utilizzare betametasone o desametasone secondo gli schemi standard proposti. (IA)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM). (IA)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con corionamniosite subclinica o clinica che sono a rischio di parto prematuro senza posticipare il parto rispetto alle indicazioni cliniche e con contemporanea terapia antibiotici a largo spettro. (III C)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con disordini ipertensivi in gravidanza a rischio di parto pretermine imminente. (IA)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con diabete pregestazionale e gestazionale a rischio di parto pretermine, anche se questo dovrebbe essere accompagnato a interventi per prevenire l'iperglicemia materna.
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata nelle donne a rischio di parto pretermine di un feto con restrizione di crescita.
- E' ragionevole anticipare a 12 ore anziché 24 la seconda dose di betametasone 12 mg (ciclo breve) se si prevede il parto entro 24 ore. (IIB)
- Un singolo ciclo ripetuto di corticosteroidi può essere somministrato se il rischio di parto pretermine persiste dopo 7-14 giorni da una prima somministrazione e se il parto è previsto entro i successivi 7 giorni in un'epoca gestazionale < 32 settimane. (IIB)

SOLFATO DI MAGNESIO

- In tutti i casi di parto pretermine imminente o programmato < 32 settimane è indicato somministrare solfato di magnesio (controindicazioni: problemi respiratori materni, miastenia gravis, anomalie fetali maggiori). (IA)
- Sospendere la tocolisi. (BPC)
- Non ritardare il parto per somministrare Solfato di Magnesio se indicazioni emergenti materno/fetali. (BPC)
- Somministrare un carico di 4 g in 20-30 minuti seguito da 1 g/ora
- Durata massima del trattamento: 24 ore
- Riprendere il farmaco in una nuova eventuale imminenza del parto (ripetere il carico se sono trascorse più di 6 ore dalla sospensione)
- Monitorare attentamente le condizioni materne (Parametri vitali, FR, ROT, diuresi) e fetali

ANTIBIOTICI

- L'antibiotico profilassi non è raccomandata nelle donne con minaccia di parto pretermine a membrane integre in assenza di infezione clinicamente manifesta o di positività per GBS. (IA)
- In presenza di pPROM è opportuno effettuare somministrazione antibiotica in quanto prolunga il periodo di latenza, ha effetti benefici materni e perinatali a breve termine, senza effetti negativi a lungo termine. (IA)
- La scelta dell'antibiotico dovrebbe includere l'associazione di antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire gram +, gram – e anaerobi. (IA)
- Evitare associazione betalattamici + acido clavulanico. (IIB)

MODALITA' DEL PARTO

- È doveroso sapere i dati di sopravvivenza e morbilità della popolazione di neonati prematuri assistiti presso la propria struttura per poter effettuare un counseling specifico. (BPC)
- Nelle unità funzionali di neonatologia andrebbe fornito un supporto ai genitori, sotto il profilo psicologico, etico e spirituale, in particolare nelle circostanze in cui si prendono decisioni nei confronti di neonati estremamente prematuri. (BPC)

- Questo supporto dovrebbe proseguire sul piano socio-assistenziale, anche dopo il periodo di ricovero ospedaliero. (BPC)
- La stesura e la condivisione di linee guida comuni tra personale sanitario ostetrico, neonatologico e genitori rappresenta lo strumento appropriato per la corretta gestione della prematurità. (BPC)
- Personalizzare la conduzione in particolare < 28 settimane valutando la sopravvivenza e gli esiti a distanza dell'epoca gestazionale specifica. (BPC)
- Nel formulare la scelta di intervento considerare il quadro clinico nel suo complesso: epoca gestazionale, presenza di infezione, età materna, condizioni del feto (IUGR, presenza di malformazioni congenite), desiderio dei genitori. (BPC)
- Nell'interpretare il tracciato riconoscere la normale fisiologia del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso a quell'epoca gestazionale e l'interferenza dei farmaci. (IIC)
- Trattare i fattori predisponenti le contrazioni uterine (infezione, perdite ematiche). (BPC)
- Prima di iniziare un monitoraggio elettronico continuo all'epoca gestazionale del caso ponderare i rischi materni associati ad un eventuale taglio cesareo (incisione a T, emorragia, infezioni, aumentato rischio di rottura d'utero nelle gravidanze successive) e i potenziali effetti benefici sul feto in termini di sopravvivenza ed esiti a distanza. (BPC)
- Il parto deve essere effettuato in un punto nascita di livello appropriato per gestire l'assistenza neonatale e le eventuali patologie materne associate. La scelta della modalità del parto deve tenere in considerazione l'esperienza del singolo Centro. (BPC)
- Nella presentazione cefalica a tutte le epoche gestazionali, il taglio cesareo non deve essere considerato a priori la modalità di espletamento del parto che garantisce il miglior esito neonatale. (IIIC)
- Nella presentazione podalica il taglio cesareo riduce la mortalità neonatale. In caso di prematurità < 26 settimane questa modalità deve essere individualizzata tenendo in considerazione la maggiore probabilità di esiti negativi maggiori. (III C)
- L'applicazione di ventosa ostetrica < 35 settimane è sconsigliabile per l'aumento delle complicanze associate all'uso dello strumento rispetto al taglio cesareo ed al parto vaginale non operativo. (II B)
- E' opportuno effettuare un counseling appropriato con i genitori e coinvolgerli nella scelta della modalità del parto. Il counseling deve includere i dati degli esiti neonatali del Centro per classi di peso ed epoca gestazionale. All'uopo è opportuno informare tutti gli operatori (ginecologi, ostetriche, neonatologi, infermiere) sui dati del proprio centro e su quelli riportati dalla letteratura (BPC)

CLAMPAGGIO DEL FUNICOLO

- Dopo la nascita di un neonato pretermine, se le condizioni cliniche lo consentono, è indicata l'attesa di almeno 60 secondi e che il neonato abbia effettuato il primo respiro prima di clampare il cordone. (I A)
- Se è necessario effettuare una rianimazione neonatale è possibile eseguire la spremitura del cordone ombelicale (3 volte per una durata < 30 secondi) prima di clamparlo. (I A)
- Il clampaggio tardivo è controindicato in caso di anomalie di placentazione o patologie annessiali (placenta previa, vasa previa o abruptio, liquido amniotico tinto 3), anomalie congenite, gravidanza multipla, iposviluppo con flussimetria fetale patologica, alloimmunizzazione e condizioni materne non stabili. (III C)
- L'ora del clampaggio dovrebbe essere rilevata e documentata per tutti i parti. (III C)
- Si può effettuare il prelievo per il pH arterioso dal cordone ombelicale senza clampare il cordone. (III C)

INTRODUZIONE

Definizione prematurità

Si definisce pretermine un parto che avviene prima della 37ª settimana di gestazione. In circa il 50% dei casi il travaglio insorge spontaneamente con contrazioni e modificazioni della cervice a membrane integre, nel 30% dopo una rottura prematura delle membrane (pPROM), nel 20% dei casi viene indotto quando per una patologia materna (pre-eclampsia) e/o fetale (difetto/arresto di crescita) o per una condizione ostetrica (distacco di placenta, placenta previa, morte endouterina del feto) la prosecuzione della gravidanza comporta un rischio non accettabile sia per la madre e/o per il bambino

La prematurità in relazione alle differenti complicanze e implicazioni prognostiche viene divisa in:

Pretermine tardivo (Late Preterm): 34-36.6 settimane

Pretermine moderato (Moderate Preterm): 32-33.6 settimane

Basso pretermine (Low Preterm): 28-31.6 settimane

Estremamente basso pretermine (Very-Low Preterm): < 28 settimane

Il limite inferiore dei very low preterm che distingue il neonato pretermine dall'aborto varia nelle diverse Nazioni in funzione della legislazione vigente. In Italia il Comitato Nazionale di Bioetica nel 2008 ha dichiarato che *appare eticamente inaccettabile, oltre che scientificamente opinabile, la pretesa di individuare una soglia temporale a partire dalla quale rifiutare, a priori, ogni tentativo di rianimazione.* Non vi è un limite ideale che rifletta tutte le componenti epidemiologiche e i dilemmi che si associano a questo periodo di gestazione. Un gruppo congiunto della Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), NICHD, ACOG e American Academy of Pediatricians (AAP) nel 2014 ha suggerito di indicare come "periviable period " l'epoca gestazionale compresa tra 22 e 25 settimane, in cui la sopravvivenza varia per settimana da 6%, 26%, 55% e 72% (Raju 2014). Circa l'85 % dei parti prematuri appartengono alla classe late o moderate preterm, il 10% alla low preterm e solo il 5% alla very-low preterm.

Dimensione del problema

Nei paesi ad alto reddito, fra i due terzi e i tre quarti dei decessi neonatali si verifica nel 6-11% dei bambini nati vivi prima di 37 settimane (dati da *EURO-PERISTAT 2008).* I bambini nati prima della 32 settimana di gestazione sono a rischio particolarmente elevato di esiti avversi, con tassi di mortalità infantile intorno al 10-15% e di paralisi cerebrale a 5-10% (Larroque 2008, Zeitlin 2008),

ma anche i neonati tra 32 e 36 settimane di gestazione hanno peggiori esiti alla nascita e nell'infanzia dei neonati a termine (Kramer 2000, Gouyon 2010, Boyle 2012).
Essere nato pretermine predispone inoltre i neonati ad un maggior rischio di mortalità prematura a distanza e di sviluppare malattie croniche e (Crump 2011, 2013).
Molti paesi hanno riportato un aumento dei tassi di parto pretermine negli ultimi due decenni (Auger 2011, Keirse 209, Langhoff-Roos 2006, Martin 2007, Norman 2009, Ooki 2010, Tracy 2007) e questo trend è stato di recente confermato da una survey globale dell'OMS (Blencowe 2012) .
In Italia i dati CEDAP 2010 riportano una percentuale dei parti pretermine pari al 6,6% (, di cui la componente dei parti < 32 settimane è pari allo 0,9%, rispetto rispettivamente al 6,5% e lo 0,85% dei dati Cedap 2005.
Numerose sono le ragioni che giustificano l'aumento del tasso di nascita pretermine. Una è l'aumento di gravidanze gemellari associate alle terapie per la infertilità e per l'avanzamento dell'età materna nella ricerca di gravidanze. Il tasso di parto pretermine nelle gravidanze gemellari è del 40-60% rispetto al 5-10% delle gravidanze singole (deMouzon 2012, Blondel 2006).
In secondo luogo, la sopravvivenza dei neonati altamente prematuri è migliorata notevolmente negli ultimi decenni a causa dei progressi della medicina perinatale, ad esempio per l'uso dei corticosteroidi e del surfactante. Questo miglioramento prognostico ha cambiato negli operatori la percezione del rischio associato alla prematurità facendo abbassare la soglia per l'interruzione iatrogena della gravidanza nelle gravidanze a rischio. Questa politica ha portato all'aumento del numero assoluto di parti pretermine (Goldenberg 2012, Zhang 2012, MacDorman 2010).
Infine bisogna riconoscere che i progressi nella prevenzione della nascita pretermine sono stati limitati: diverse revisioni hanno infatti concluso che la diffusione degli sforzi per la prevenzione sono stati in gran parte fallimentari (Iams 2008, Behram 2007).
In contrasto con questa tendenza generale, tuttavia, studi recenti provenienti dalla Finlandia e dai Paesi Bassi hanno segnalato una diminuzione dei tassi di nascita pretermine nelle gravidanze singole; comprendere le ragioni di queste differenze potrebbe informare le strategie per la prevenzione della nascita pretermine (Jakobsson 2008, Schaaf 2011) .

Fattori di rischio

Numerosi sono i fattori di rischio anamnestici che si considerano implicati nel favorire l'insorgenza di parto pretermine. Non è nello scopo di questa linea guida approfondire questo aspetto della condizione; si sono pertanto sintetizzate in una tabella alcune considerazioni rilevanti sui principali fattori di rischio riportati in letteratura nelle gravidanze singole, in quanto l'identificazione dei

fattori di rischio è una parte integrante nella diagnosi del parto pretermine (PPT). I tentativi di mettere a punto dei punteggi (risk scoring system) per stratificare il rischio in basso, medio, alto in funzione della presenza di uno o più fattori non si sono dimostrati utili per i bassi valori predittivi positivi.

Tabella: considerazioni sintetiche sui principali fattori di rischio nelle gravidanze singole

Età materna	- Le donne < 18 anni e > 40 anni hanno un rischio più elevato di PPT (OR 1.5-2) - L'associazione tra l'età materna e il rischio di PPT non è consistente tra gruppi etnici
Etnia	- La popolazione nera ha un rischio consistentemente più alto rispetto a quella bianca (OR 2) - La disparità nelle percentuali di incidenza tra la popolazione bianca e quella nera non è sostanzialmente variata nel tempo - Le cause di tali differenze genetiche non sono del tutto chiaro; i fattori genetici si intrecciano con quelli ambientali
Immigrazione	- Esistono differenze di esiti della gravidanza (incluso il PPT) tra le donne immigrate e le donne autoctone, anche dopo aggiustamento di eventuali fattori confondenti (socioeconomici, biologici) - L'universalità di tale parametro è difficile da valutare a causa dei differenti contesti di immigrazione - L'outcome della gravidanza (incluso il PPT) nelle donne immigrate varia a seconda dei paesi e delle popolazioni migranti
Povertà	- Le disparità socioeconomiche sono associate con molti altri fattori, inclusi l'educazione, lo stato di nutrizione materna, il fumo, il consumo di droghe, l'impiego, le infezioni, lo stress - All'interno dei Paesi industrializzati, PPT è notevolmente più frequente tra le donne socialmente svantaggiate
Educazione	- Il disagio sociale, se definito dal tipo di impiego, dal reddito o dal livello di istruzione, è associato ad un aumentato rischio di PPT; le ragioni di tale trend sono poco chiare - I fattori socioeconomici, da soli, non spiegano le differenze di percentuali di PPT tra le diverse etnie
Stato civile	- La gravidanza nelle donne non sposate è associata con un aumentato rischio di PPT tra tutti i gruppi etnici e i diversi gruppi di età - Le ragioni di tale incidenza non sono conosciute ma sono comunemente attribuite alla relativa perdita di supporto sociale o di risorse - Molti studi riportano un aumentato rischio di PPT tra le donne conviventi rispetto a quelle sposate.
Possibilità di accesso alle cure	- L'accesso alle cure prenatali è un limite per donne che sono ad alto rischio di partorire

prenatali	pretermine (es. donne molto giovani, povere, immigrate) - I programmi volti a migliorare le cure prenatali sono giunti a conclusioni contraddittorie riguardo il loro impatto sulla percentuale di PPT; è difficile dimostrare un loro effetto benefico
Fumo	- Il fumo aumenta la probabilità di PPT attraverso meccanismi non chiari - Il fumo di sigarette sembra spiegare alcune tra le disparità socioeconomiche del PPT, data la sua più alta prevalenza tra i gruppi di donne socio-economicamente più svantaggiate - Smettere di fumare è direttamente correlato ad una significativa diminuzione del tasso di PPT
Utilizzo di droghe	- Non esistono chiare evidenze che il consumo di cocaina sia il principale elemento tossicologico coinvolto nella eziologia del PPT
Stress	- Esiste una consistente associazione tra stress cronico/eventi catastrofici, importante ansia materna e maggior rischio di PPT - I meccanismi che collegano lo stress/emozioni al PPT non sono chiari - Studi randomizzati controllati di interventi volti ad alleviare lo stress non si sono dimostrati efficaci nel prevenire il PPT
BMI/Obesità	- Un BMI < 18 è associato con un aumentato rischio di PPT - Non c'è concordanza sul fatto che l'obesità aumenti il PPT
Anamnesi ostetrica pregressa	- Un precedente parto pretermine spontaneo tra 24 e 36 settimane è il fattore di rischio più importante in assoluto di PPT - Il rischio di ricorrenza varia da 14 a 22% per un parto pretermine pregresso, da 28 a 42% per 2 parti pretermine pregressi, 67% dopo 3 parti pretermine pregressi - Più precoce è l'età gestazionale del precedente PPT, maggiore è il rischio per un successivo parto pretermine spontaneo precoce (OR 2- 6) - Aumenta la probabilità di PPT aver avuto aborti indotti del 2° trimestre, precedenti cerchiaggi per incontinenza cervicale, precedenti interventi sulla cervice (conizzazione, diatermocoagulazione profonda, loop estese) (OR 1.5) - Donne che hanno avuto un PPT con indicazione medica nella prima gravidanza hanno un maggior rischio di PPT spontaneo o per indicazione medica nella seconda gravidanza - Madri che sono nate esse stesse da parto pretermine o che hanno una sorella che ha partorito un neonato pretermine hanno un rischio aumentato di partorire pretermine. L'ereditarietà del parto pretermine segue solo la linea materna e non la linea paterna
Anamnesi ostetrica attuale	- sovradistensione uterina da poliidramnios aumenta PPT - presenza di miomi > 5 cm, malformazioni uterine aumentano la probabilità di PPT - metrorragie ricorrenti del 1°, 2° e 3° trimestre sono associate a PPT - i disordini ipertensivi della gravidanza sono associati a PPT (soprattutto per le complicanze

	accessorie come il distacco di placenta)
Tecnologie di riproduzione medicalmente assistita	- Le gravidanze da riproduzione medicalmente assistita, specie ad alto livello di tecnologia utilizzata, hanno un rischio maggiore di PPT indipendentemente dalla gemellarità (OR 2)
Intervallo tra gravidanze	- Un intervallo < 6 mesi tra due gravidanze comporta un maggior rischio di PPT (OR 1.4)
Infezioni	- vaginosi batterica precoce è associata a maggior rischio di PPT (OR 2-7) - infezioni delle vie urinarie aumentano rischio di pielonefrite che aumenta PPT

Bibliografia

Auger N, Gamache P, Adam-Smith J, Harper S. *Relative and absolute disparities in preterm birth related to neighborhood education*. Ann Epidemiol 2011;21:481–8

Behrman RE, Butler AS, editors. *Preterm Birth: Causes, Consequences and Prevention.* Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Washington (DC):The National Academies Press (US), 2007

Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ et al. *National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications.* Lancet 2012;379:2162–72

Blondel B, Macfarlane A, Gissler M et al. *Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project*. BJOG 2006;113:528–35

Boyle EM, Poulsen G, Field DJ et al. *Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3and 5 years of age: population based cohort study.* BMJ 2012;344:e896

Crump C, Sundquist K, Sundquist J, Winkleby MA. *Gestational age at birth and mortality in young adulthood.* JAMA 2011;306:1233–40

Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. *Early-term birth (37–38 weeks) and mortality in young adulthood.* Epidemiology 2013; 24:270–6

Di Renzo GC, Melin P, Berardi A et al. *Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference*. J Mat Fet neonat Med 2015, 28:766-782

Di Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F et al. *Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth.* J Mat Fet neonat Med 2011, 24:659-667

de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S et al. *Assisted reproductive technology in Europe, 2007:results generated from European registers by ESHRE.* Hum Reprod 2012;27:954–66

EUROPERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT and EURONEOSTAT. Better statistics for better health for pregnant women and their babies in 2004. European Perinatal Health Report 2008. available at www.europeristat.com, 2008

Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J et al. *The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system.* Am J Obstet Gynecol 2012;206:113–8

Gouyon JB, Vintejoux A, Sagot P et al. *Neonatal outcome associated with singleton birth at 34–41 weeks of gestation*. Int J Epidemiol 2010;39:769–76

Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. *Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth.* Lancet 2008;371:164–75

Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. *The incidence of preterm deliveries decreases in Finland.* BJOG 2008;115:38–43

Keirse MJ, Hanssens M, Devlieger H. *Trends in preterm births in Flanders, Belgium, from 1991 to 2002.* Paediatr Perinat Epidemiol 2009;23:522–32

Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. *The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality.* Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. JAMA 2000;284:843–9

Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B et al. *Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study*. BMJ 2006;332:937–9

Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, Andre M, Arnaud C, et al. *Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study*. Lancet 2008;371:813–20

MacDorman MF, Declercq E, Zhang J. *Obstetrical intervention and the singleton preterm birth rate in the United States from 1991–2006.* Am J Public Health 2010;100:2241–7

Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD et al. *Births: final data for 2005*. Natl Vital Stat Rep2007;56:1–103

NICE *Preterm labour and birth: methods, evidence and recommendations*. Draft for consultation 1 giugno 2015.

Norman JE, Morris C, Chalmers J. *The effect of changing patterns of obstetric care in Scotland (1980–2004) on rates of preterm birth and its neonatal consequences: perinatal database study*. PLoS Med 2009;6:e1000153

Ooki S. *The effect of an increase in the rate of multiple births on low-birth-weight and preterm deliveries during 1975–2008.* J Epidemiol 2010;20:480–8

Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, and Joseph GF. *Periviable period.* Executive Summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2014;123:1083–96

Schaaf JM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. *Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000–2007*. BJOG 2011;118:1196–204

Tracy SK, Tracy MB, Dean J, Laws P, Sullivan E. *Spontaneous preterm birth of liveborn infants in women at low risk in Australia over 10 years: a population-based study*. BJOG 2007;114:731–5

Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. *Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort.* Pediatrics 2008;121:e936–44

Zhang X, Kramer M. *The rise in singleton preterm births in the USA: the impact of labour induction*. BJOG 2012;119:1309–15

World Health Organization. *WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes*. 2015

DIAGNOSI

I criteri per diagnosticare un travaglio pretermine non sono precisi perchè l'eziologia e la sequenza di eventi che precedono il parto pretermine non sono ancora completamente compresi. Contrazioni uterine dolorose, pressione al basso ventre, aumento di perdite vaginali, dolore lombare sono associati al parto pretermine, ma questi sintomi sono comuni anche in donne con gravidanze a normale evoluzione, rendendo quindi complessa la diagnosi di travaglio pretermine. Questa difficoltà diagnostica si traduce in una overdiagnosis in più del 50% di donne che si presentano con i sintomi di travaglio pretermine (Chao 2011). Controlli clinici (visita vaginale, valutazione dell'attività contrattile), biochimici (fibronectina, IGF-BP1fosforilata, alfa-microglobulina 1 placentare PAMG-1) e biofisici (valutazione della cervicometria) da soli o in associazione sono stati utilizzati al fine di distinguere le donne che sono in travaglio pretermine da quelle che non lo sono; il valore predittivo positivo e negativo dei diversi strumenti diagnostici è condizionato dalle caratteristiche della donna esaminata (epoca gestazionale, a basso medio alto rischio di PPT).

Diagnosi clinica

Il travaglio pretermine è stato usualmente definito, seguendo i criteri di Creasy, come la presenza di attività contrattile (frequenza di almeno 4 contrazioni in 20', o 8 in 60') associate a modificazioni significative della cervice uterina: raccorciamento della cervice dell'80% (≤ 1cm) o dilatazione cervicale ≥ 2cm e/o PPROM. Per oggettivare il referto vaginale è stata valutata l'efficacia del punteggio di Bishop, ma questo è risultato predittivo di parto pretermine solo se >8 e quindi di poca utilità clinica.
Secondo quanto riportato nella review di Iams e Berghella del 2010 il primum movens del parto pretermine non sono le contrazioni, ma le modificazioni cervicali, probabilmente su base infiammatoria con attivazione deciduale e delle membrane, che portano secondariamente all'insorgenza di contrazioni o, spesso, a sintomi più sfumati associati al parto pretermine (perdite muco-ematiche, aumento delle perdite vaginali o sensazione di peso sovrapubico).

Valutazione cervicometria

La cervicometria si è dimostrata essere utile come strumento diagnostico > 30 settimane in pazienti sintomatiche, ossia pazienti che riferiscono attività contrattile uterina: una cervicometria >15mm è in grado di escludere un parto imminente, mentre una cervicometria ≤ 15mm indica la necessità di attivare il trattamento profilattico e terapeutico più avanti descritto nella linea guida (NICE 2015).
Ad epoca gestazionale ≤ 29 settimane non esistono evidenze su quale limite cervicometrico adottare come indicatore diagnostico di parto prematuro imminente in donne sintomatiche. Viene suggerito

di modificare la soglia in funzione della presenza di fattori di rischio: < 20 mm in assenza di fattori di rischio, < 25 mm in presenza di fattori di rischio (Iams 2010). Il valore predittivo negativo del test nelle donne sintomatiche è alto, varia da 1 a 4%, il numero di donne con test negativo che partorisce entro una settimana, il valore predittivo positivo non è altrettanto efficiente (Tsoi 2005, Sotiriadis 2010) .

Fibronectina

La fFN è una glicoproteina prodotta dal corion con una funzione di collante tra la placenta, le membrane amnio-coriali e la decidua. Normalmente si ritrova nelle secrezioni cervico-vaginali fino alle 16 settimane di gestazione, poi risulta assente nelle epoche successive per poi ricomparire a termine di gravidanza quando iniziano i prodromi di travaglio a termine. La fFN è considerata un marker dell'alterazione dell'interfaccia deciduo-coriale dovuta a infezione/infiammazione, distacco di placenta o cause meccaniche. Questo test è normalmente utilizzato per escludere il rischio di parto pretermine piuttosto che per identificarlo, dato che è stato dimostrato che il suo potere predittivo negativo (97%) è molto maggiore di quello positivo (<50%) nel predire un parto entro 7-14 giorni.

L'utilizzo contestuale della cervicometria con il test alla fFN > 30 settimane raggiunge un valore predittivo negativo del 100% per l'identificazione di donne ad alto rischio di parto entro 48 ore. Ad epoche gestazionali inferiori in associazione con la cervicometria fornisce indicazioni utili, non assolute, alla conduzione clinica.

Tabella Utilizzo Fibronectina

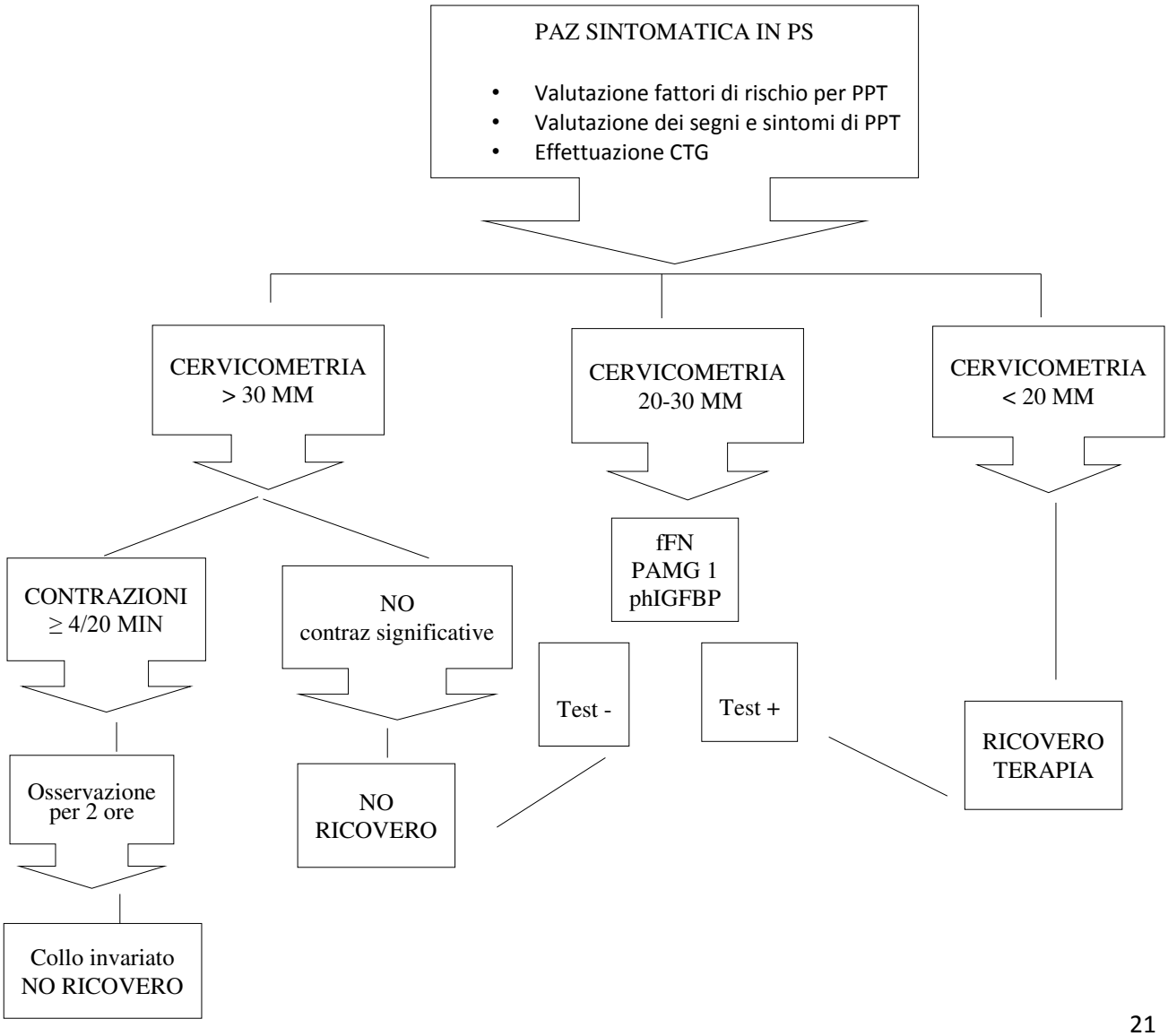
Indicazioni	Manifestazioni sintomatiche di parto pretermine tra 24 e 34 settimane, a membrane integre e lunghezza cervicale < 3 cm
Controindicazioni	- Membrane rotte - Perdite ematiche moderate o severe - Cerchiaggio cervicale in situ
Controindicazioni relative	- Prelievo dopo uso di lubrificanti o disinfettanti - Intervallo < 24 ore da coito - Intervallo < 24 ore da visita vaginale
Procedura	Prelevare il campione dal fornice posteriore della vagina, utilizzando speculum sterile, prima di aver effettuato una esplorazione vaginale Se necessario utilizzare lubrificante sterile all'acqua
Risultato positivo	Valutare tocolisi e somministrazione di corticosteroidi Valutare STAM NB Un risultato falso positivo può dipendere da: o Coito o Visita vaginale o Cervicometria TV
Risultato negativo	Basso rischio di parto entro 7 giorni NB Un risultato falso negativo può dipendere da: o Uso di lubrificanti o disinfettanti vaginali

Altri test biochimici sono utilizzati nella diagnosi oltre la fibronectina:phIGF-BP1 e PAMG-1. Il loro valore diagnostico non sembra differire in modo sostanziale dalla fibronectina e hanno il vantaggio di costare meno rispetto alla fibronectina.

Un ragionevole algoritmo (modificato SLOG 2014) per la diagnosi di parto pretermine prevede in sequenza:

- anamnesi della paziente ed accurata identificazione dei possibili fattori di rischio
- valutazione clinica dei segni e sintomi di parto pretermine
- valutazione con lo speculum, escludere PROM
- cervicometria
- se cervicometria < 30mm misurazione nelle secrezioni cervico-vaginali della fFN o del phIGFBP-1 o PAMG-1
- valutazione digitale della dilatazione cervicale, delle caratteristiche della cervice e del SUI

L'integrazione dei dati clinici, cervicometrici, biochimici indica l'azione terapeutica secondo il seguente schema.



La valutazione ecografica TV della cervice deve essere eseguita con il gel solo dentro il guanto per non inquinare l'esito del test biochimico. E' opportuno eseguire il test biochimico solo dopo che la cervicometria ha valutato misure cervicali fra 20 e 30 mm. L'esplorazione vaginale va eseguita solo dopo ETV e il test biochimico.

Bibliografia

Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS et al. *The Diagnosis and Natural History of False Preterm Labor* Obstet Gynecol 2011;118:1301–8

Iams JD, Berghella V. *Care for women with prior preterm birth.* Am J Obstet Gynecol. 2010;203:89-100.

Queensland Maternity and Neonatal clinical guideline *Assessment and management of preterm labour* 2014 www.health.qld.gov.au/qcg

Società Lombarda Ostetricia Ginecologia *Raccomandazioni per la diagnosi e la terapia del travaglio di parto pretermine.*2014

Sotiriadis A. *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.

Tsoi E. *Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25:353-356.

CERVICOMETRIA

Il rischio di parto pretermine (PPT) spontaneo aumenta con il ridursi della lunghezza della cervice uterina. La misura ecografica della lunghezza del canale cervicale (cervicometria) rappresenta un buon predittore di PPT spontaneo sia in donne gravide asintomatiche che in quelle con minaccia di parto pretermine, ma non deve essere preso come indicatore isolato in quanto l'eziologia della prematurità è multifattoriale.

MESSAGGI CHIAVE

Nelle donne con precedente PPT la cervicometria permette di distinguere differenti profili di rischio che beneficiano del trattamento con progesterone vaginale

Nelle donne sintomatiche la cervicometria permette di identificare le donne a rischio di parto imminente ed è di ausilio per le conseguenti azioni cliniche e terapeutiche

Nelle donne a basso rischio di PPT la cervicometria predice il parto pretermine spontaneo; la sua applicabilità clinica come screening deve essere ancora definita e articolata.

Comparazione tra valutazione cervicometrica con ecografia transvaginale (ETV), transaddominale (ETA) e transperineale (ETP)

L'ETV rappresenta la tecnica più affidabile per la misurazione del canale cervicale. Si tratta di una metodica priva di rischi materni e fetali, semplice, standardizzata (vescica vuota, minima pressione della sonda sulla cervice, scansione longitudinale del canale cervicale, ingrandimento adeguato con cervice che occupa circa il 75% dell'immagine, buona evidenziazione degli orifici uterini interno ed esterno e corretto posizionamento dei caliper per la misurazione, durata della valutazione di 3-5 min, scegliere la misurazione più corta di almeno 3 buone immagini), riproducibile, poco costosa, ben accettata dalla paziente, che consente di ottenere immagini della cervice uterina di qualità elevata e una valutazione dinamica del canale cervicale e della dilatazione dell'orificio uterino interno (OUI), non valutabili con l'esame digitale (Kagan 2015). E' inoltre possibile individuare altri parametri ancillari associati a un maggior rischio di parto pretermine, quali la dilatazione imbutiforme dell'OUI con protrusione delle membrane nel canale cervicale (funneling) (Berghella 2007) e la presenza di detriti amniotici ecogeni depositati nella parte inferiore del sacco amniotico in stretta prossimità dell'OUI (sludg: fango amniotico, segno di possibile colonizzazione microbica intraamniotica) (Kusanovic 2007). Il training per imparare ad effettuare misurazioni appropriate con

ETV è breve, sebbene in un recente studio è stato rilevato che nell' 83% di ecografisti che aveva ottenuto la certificazione per la misurazione > 1 di 4 immagini ecografiche non corrispondeva agli standard di qualità pubblicati (Iams 2013).

Nella valutazione della lunghezza della cervice uterina l'ETA può rappresentare l'approccio iniziale, tenendo però conto che questa tecnica è limitata da fattori, quali l'obesità materna, la posizione della cervice e l'ombra acustica della parte presentata, che impediscono la visualizzazione della cervice nel 15% circa dei casi; inoltre, la lunghezza cervicale può essere sovrastimata (valore medio di 6 mm) soprattutto nei casi di canale cervicale corto a vescica piena (Marren 2014). L'ETA nel 50% dei casi non consente di ottenere un'immagine adeguata della cervice (Pandipati 2015).

La valutazione con ETP trova indicazione nei casi in cui l'ETV non è disponibile o non è accettata dalla paziente; il posizionamento della sonda distante dalla cervice determina una riduzione della definizione dell'immagine e una differenza nella misura di ± 5 mm rispetto alla tecnica vaginale (Cicero 2001).

Raccomandazioni

- L'ETV è la tecnica di prima scelta per la valutazione della lunghezza cervicale finalizzata a identificare donne con gravidanza singola a rischio di PPT spontaneo (II B)
- L'ETA è meno affidabile della ETV soprattutto nei casi di cervice corta (II B)
- L'ETP è indicata in caso di mancata disponibilità dell'ETV o di rifiuto da parte della paziente (II B)

Con quale frequenza deve essere valutata la cervicometria ?

I valori della lunghezza del canale cervicale in gravidanza presentano una progressiva modesta riduzione con l'aumentare dell'epoca gestazionale (Salomon 2009). Questa riduzione è maggiore nelle gravide che partoriscono pretermine ma tale accorciamento è poco prevedibile e difficile da monitorare in quanto è soggetto a un range molto ampio (0.5-8 mm per settimana) e non è costante nel tempo, potendo rimanere stabile a lungo e presentare una fase di veloce riduzione della cervicometria che precede l'inizio dei sintomi della minaccia di PPT (Yoshizato 2008).

Al fine di individuare modificazioni significative della cervicometria, è sembrato ragionevole sottoporre a controlli seriati le gravide a rischio di PPT. Un intervallo fra le misurazioni di almeno 1 settimana o, ancora meglio, di 2 settimane può ridurre l'errore della misurazione correlato in parte alla variabilità della riduzione della lunghezza cervicale (1-8 mm per settimana) e in parte alla variabilità intra- e interosservatore che è stato rilevata essere sostanziale (Valentin 2002).

Esiste una sola review sistematica e metanalisi (dati che si riferiscono a 7 studi, per un totale di 3.374 donne con gravidanza singola a basso e alto rischio di PPT) che ha comparato l'accuratezza di misurazioni seriate versus unica misurazione eseguita fra 18 e 24 settimane nella predittività di PPT (Conde-Agudelo 2015). Gli Autori concludono: 1) le modificazioni nel tempo della lunghezza cervicale valutate mediante misurazioni ripetute non rappresentano un test clinicamente utile nella predizione del PPT <35 settimane e <37 settimane; 2) la singola cervicometria ottenuta a 18-24 settimane sembra essere un test migliore delle misurazioni seriate. L'accuratezza del test seriato non migliora stratificando la popolazione studiata per fattori di rischio né variando i valori cutoff di anormalità utilizzati. Dati relativi a singoli studi suggeriscono che non ci sono differenze significative in termini di predittività di PPT fra la singola cervicometria eseguita a 18-23 settimane e a 24-28 settimane. La bassa predittività di PPT della cervicometria seriata può essere in parte attribuita a differenze metodologiche fra i vari studi: epoca gestazionale e intervallo fra le misurazioni, presenza di fattori di rischio di PPT, ricorso a interventi volti a prevenire il PPT in caso di canale cervicale corto, valore soglia scelto per definire il test positivo. Fra i limiti della review sistematica gli Autori segnalano la scarsa numerosità di alcuni studi riportati e la potenziale perdita di dati rilevanti dovuta all'esclusione per difetti metodologici di studi in cui la riduzione della lunghezza cervicale nel tempo era associata a un significativo aumento del rischio di PPT e l'inclusione di donne con differenti profili di rischio

Raccomandazioni

- Nel 2° trimestre le misurazioni ripetute della lunghezza cervicale vs la singola misurazione non migliorano l'accuratezza diagnostica nella predittività di PPT (I C)
- Nei casi a rischio in cui si opta per la misurazione seriata sembra ragionevole un intervallo di 1-2 settimane fra le misurazioni (II C)

Cervicometria nel 2° trimestre in donne asintomatiche a basso rischio di PPT spontaneo.

La letteratura presenta dati controversi circa l'utilità dello screening universale con ETV per individuare le donne con gravidanza singola asintomatiche senza precedente PPT ma con riduzione del canale cervicale. La FIGO lo propone (FIGO 2015), il NICE afferma che non ci sono sufficienti evidenze per proporlo come screening del NHS, in particolare per la carenza di risorse strumentali e scarso training degli operatori (NICE 2015).

In una review sistematica e metanalisi condotta su 4 trials per un totale di 775 donne Romero e collaboratori hanno rilevato che la somministrazione di progesterone (3 diversi schemi terapeutici) dato a donne senza storia pregressa di PPT e con cervice < 25mm riduce la frequenza di PPT < 28 <

33 settimane e < 35 rispetto al gruppo trattato con placebo. La metanalisi non ha dimostrato differenze significative tra i 2 gruppi per quanto riguarda la mortalità perinatale, la morte intrauterina, la mortalità neonatale, PPT <37 settimane, broncodisplasia polmonare, sepsi neonatale. L'analisi non ha dato indicazioni certe sul cut off da utilizzare per il trattamento. Tuttavia si è osservato che non vi sono stati benefici nei sottogruppi < 10mm e tra 21 e 25 mm, mentre vi è stata una riduzione significativa di PPT nel gruppo con lunghezza cervicale compresa tra 10 e 20mm. Gli autori concludono che la cervicometria dovrebbe essere proposta come screening a tutta la popolazione ostetrica in occasione dell'ecografia del 2° trimestre (19+0 – 23+6 settimane) poichè tale approccio consente di identificare il 2% circa di donne asintomatiche senza fattori di rischio per PPT e con cervice corta (10-20 mm) che si gioverebbero del trattamento preventivo con progesterone vaginale, ottenendo una riduzione del 39% e del 38% del tasso rispettivamente di PPT prima di 33 settimane e di morbosità neonatale composita (Romero 2012). E' necessario trattare 11 donne per prevenire un PPT < 33 settimane.

Se in un setting sperimentale il progesterone dato a donne con cervice > 10 e ≤ 20 riduce PPT < 35 settimane due recenti studi prospettici di coorte condotti presso singole istituzioni, su 1.569 e 2100 donne con gravidanza singola senza fattori di rischio sottoposte a ETV a 18+0 – 23+6 settimane (una sola misurazione) in cui le pazienti con cervice ≤ 20mm sono state trattate con progesterone per via vaginale, non hanno dimostrato differenze significative nel tasso di PPT prima di 37 settimane, prima di 34 settimane o prima di 32 settimane fra le gravide sottoposte a screening con ETV e quelle non screenate (Orzechowski 2014, Kuusela 2015).

Uno studio prospettico multicentrico nazionale olandese su 11943 donne (tutte le nullipare asintomatiche e multipare a basso rischio) sottoposte a screening tra 16 e 21.6 settimane ha concluso che il rischio di parto pretermine spontaneo è inversamente correlato con la lunghezza cervicale ed aumentato nelle donne con cervicometria ≤ 35 mm (van der Ven 2015). Una cervicometria < 30 mm ha identificato il 6% delle donne che hanno partorito spontaneamente pretermine. E' stato necessario sottoporre a screening e trattare con progesterone 618 donne nullipare e 1417 multipare a basso rischio per prevenire un caso di parto pretermine (con un tasso del 40% di efficacia dell'intervento terapeutico calcolando un cut off di 30 mm), NNT decisamente superiore rispetto al cut off proposto da Romero ≤ 20mm.

La prevalenza di cervice > 10mm e ≤ 25mm peraltro varia nei diversi lavori da 0,4 a 1,9%, modificando quindi il valore predittivo positivo del test.

Studi di economia sanitaria effettuati negli USA hanno sottolineato come lo screening con la cervicometra nel 2° trimestre + progesterone vaginale in caso di cervice < 25 mm da somministrare fino a 36+7 settimane o fino alla rottura delle membrane, rappresenta una strategia di prevenzione

del PPT valida da un punto di vista costo-beneficio: ogni 100.000 gravide sottoposte a screening con ETV possono essere prevenuti 22 casi di morte neonatale o sequele neurologiche, con un potenziale risparmio di circa 19 milioni di dollari (Werner 2011).
In sintesi la letteratura è concorde nell'affermare che la sensibilità della cervicometria varia in funzione del cut off utilizzato, per un cut off $\geq$ 25 e < 10 non ne è dimostrata utilità, la misurazione della cervice dipende dalla qualità della formazione degli operatori , in presenza di cervice corta il progesterone vaginale è efficace e più maneggevole della somministrazione im. Gli aspetti controversi sono su quale cut off utilizzare per il trattamento con progesterone (> 10mm e < 25mm), quale sia l'efficacia del progesterone in funzione della lunghezza della cervice e quindi quanti casi è necessario trattare per avere un beneficio (NNT), quanto si riduca l'efficacia del trattamento nella pratica clinica quotidiana al di fuori di setting di ricerca. L'effetto negativo per la donna di essere sottoposta a ETV potrebbe essere bilanciato dalla abolizione delle visite vaginali seriate ancora effettuate in occasione dei controlli ostetrici in donne asintomatiche a basso rischio.

Raccomandazioni

- E' auspicabile sottoporre tutte le donne a cervicometria con ETV durante l'esame ecografico del 2° trimestre al fine di identificare i casi con cervice molto raccorciata (IA)
- L'attivazione di un programma di screening deve prevedere una corretta formazione degli operatori ecografisti (IIB)
- Nei casi in cui una ETV effettuata tra 16 e e 24 settimane riscontri una misurazione $\leq$ 20 mm e > 10 mm proporre la somministrazione di 200 mg die di progesterone vaginale fino alla 36.6 settimane o alla rottura delle membrane (IA)

Cervicometria nel 2° trimestre in donne asintomatiche ad alto rischio di PPT spontaneo

La cervicometria eseguita nel 2° trimestre con ETV rappresenta un predittore di PPT migliore in gravide asintomatiche a rischio di PPT, rispetto alle gravide asintomatiche a basso rischio.
Una review sistematica condotta su 14 studi, per un totale di 2.258 donne con gravidanza singola, asintomatiche e con anamnesi positiva per PPT spontaneo o pregresse terapie cervicali escissionali (LEEP), ha dimostrato che il riscontro di un canale cervicale corto (< 25 mm) < 24 settimane identifica i soggetti a maggior rischio di ricorrenza di PPT spontaneo < 35 settimane (Crane 2008).
La migliore predittività di PPT e l'esistenza di interventi preventivi (pessario cervicale, progesterone vaginale, cerchiaggio cervicale) che si sono dimostrati efficaci nel ridurre il tasso di PPT e di outcome avversi correlati giustificano il ruolo dello screening con ETV in donne con

gravidanza singola, asintomatiche e con fattori di rischio per PPT (Alfirevic 2013, Romero 2012, Berghella 2011).

In questo gruppo di gravide la cervicometria ≥ 25 mm nel 2° trimestre può essere considerata rassicurante, consentendo di ridurre nella maggior parte dei casi interventi preventivi costosi, quali restrizione dell'attività lavorativa, ricovero, trasferimento in utero, trattamento farmacologico con steroidi e tocolitici (Honest 2009). Un recente studio ha però dimostrato un tasso del 21% di PPT spontaneo o PPROM < 37 settimane e del 9% di PPT spontaneo < 34 settimane in donne con gravidanza singola, asintomatiche, con fattori di rischio per PPT spontaneo e con lunghezza cervicale normale nel 2° trimestre, ridimensionando l'utilità della cervicometria e di altre caratteristiche demografiche nella predizione del rischio di ricorrenza di PPT (Care 2014).

Raccomandazioni

- Nelle donne con gravidanza singola, asintomatiche e con fattori anamnestici ad alto rischio per PPT l'ETV nel 2° trimestre ha indicazione clinica (I A)
- In questo gruppo di donne il rischio di PPT aumenta in caso di cervicometria < 25 mm entro 24 settimane (I A)

Diagnosi di cervice corta > 24 settimane di gestazione in donne asintomatiche ad alto rischio

Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato le strategie gestionali da utilizzare in donne con gravidanza singola, asintomatiche, con fattori di rischio per PPT spontaneo e con lunghezza cervicale < 25 mm ad epoche gestazionali > 24 settimane. Sono in corso studi randomizzati sull'utilizzo del pessario in questa sottopopolazione.

Valutazione della cervicometria transvaginale nelle donne con minaccia di PPT e suo valore nella conduzione clinica

La valutazione della lunghezza cervicale nelle gravide > 24 settimane con minaccia di PPT spontaneo è finalizzata a identificare i casi a rischio di parto imminente che meritano interventi preventivi, rispetto alla maggior parte dei casi in cui il parto non avverrà a breve termine e che non necessitano di un management intensivo (Tsoi 2005). La cervicometria con ETV rappresenta un predittore indipendente di PPT spontaneo e la sua accuratezza diagnostica è caratterizzata da un basso valore predittivo positivo (VPP), ovvero la capacità di prevedere un PPT imminente in presenza di un canale cervicale corto, e da un elevato valore predittivo negativo (VPN), ossia la capacità di prevedere che il PPT non si verifichi in presenza di un canale cervicale lungo.

Uno studio controllato randomizzato ha dimostrato che in donne con minaccia di PPT il riscontro con ETV di una lunghezza cervicale > 15 mm consente di evitare interventi quali ospedalizzazione e terapie farmacologiche costose e potenzialmente dannose con corticosteroidi e tocolitici (Alfirevic 2007).

Una metanalisi condotta su 28 studi, pur con il limite dell'eterogeneità dei dati, ha rilevato che una cervicometria < 15 mm fra 24 e 34 settimane è riscontrabile in meno del 10% delle gravide con minaccia di PPT ed è in grado di predire il 60% circa delle donne che partorirà entro i 7 giorni successivi; in altri termini in donne sintomatiche un canale cervicale < 15 mm aumenta le possibilità di PPT entro 1 settimana di 5.7 volte. Viceversa, un canale cervicale più lungo in donne sintomatiche < 34 settimane è un segno semeiotico rassicurante in quanto solo il 4% delle gravide con minaccia di parto pretermine e lunghezza cervicale > 15 mm partorisce entro 1 settimana (Sotiriadis 2010).

In donne con gravidanza singola con minaccia di parto pretermine il riscontro ecografico di un canale cervicale corto consente di individuare i casi a rischio di PPT imminente su cui concentrare le attenzioni diagnostiche e terapeutiche mentre l'evidenza di un canale cervicale lungo è utile per escludere il PPT imminente, evitare ricovero e terapie non necessarie e indirizzare la paziente verso controlli seriati ambulatoriali (Boots 2014).

Le caratteristiche delle cervicometria (basso VPP e alto VPN) consentono di definire tre possibili scenari nella gestione delle donne con gravidanza singola > 24 settimane con minaccia di PPT (DeFranco 2013, Ness 2007, Conde-Agudelo 2015):

- lunghezza cervicale < 15 mm: l'elevato tasso di PPT spontaneo in tempi brevi indirizza per un'assistenza intensiva (ospedalizzazione e trattamento farmacologico) finalizzata a ridurre le conseguenze neonatali della prematurità;
- lunghezza cervicale 15-30 mm: il VPP dell'ETV può essere migliorato dall'associazione con metodiche ancillari (fetal fibronectin – fFN; phosphorylated insulin-like growth factor binding protein 1 – phIGFBP-1) al fine di individuare i casi a maggior rischio di PPT imminente su cui concentrare le attenzioni diagnostiche e terapeutiche e attuare quei provvedimenti volti a migliorare la sicurezza materno-fetale;
- lunghezza cervicale > 30 mm: consente di escludere un rischio imminente di PPT, ridurre il numero di ricoveri e i costi complessivi legati alla minaccia di PPT e ottimizzare l'assistenza e le risorse economiche indirizzando le pazienti verso controlli ambulatoriali.

Raccomandazioni

- La cervicometria con ETV in donne con gravidanza singola, > 24 settimane e con minaccia di PPT è un predittore indipendente di PPT spontaneo e la sua accuratezza diagnostica è caratterizzata da un basso VPP e da un elevato VPN (I A)
- In donne con gravidanza singola, fra 24-34 settimane e con minaccia di PPT la cervicometria con ETV consente di stratificare il rischio e di ottimizzare l'assistenza indirizzando le pazienti con canale cervicale corto (< 15 mm) e quindi a maggior rischio di PPT spontaneo imminente verso un management intensivo e quelle con canale cervicale lungo (> 30 mm) verso una gestione ambulatoriale (II B)
- Nei casi con cervicometria intermedia (> 15 ≤30 mm) il VPP dell'ETV nella predittività di PPT è migliorato dal ricorso a metodiche ancillari (I B)

Bibliografia

Alfirevic Z. *Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 29:47-50

Alfirevic Z. *Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013; 41:146-151

Berghella V. *Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis.* Obstet Gynecol. 2011; 117:663-671

Berghella V. *Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth*. Obstet Gynecol. 2007; 110:311-317

Boots A. *The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol. 2014; 210:54.e1-10

Care A. *Predicting preterm birth in women with previous preterm birth and cervical length ≥ 25 mm.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2014; 43:681-686

Cicero S. *Cervical length at 22-24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2001; 17:335-340

Conde-Agudelo A. *Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol. 2015 Jul 3. pii: S0002-9378(15)00673-0. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.060

Conde-Agudelo A. *Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol. 2015 Jun 10. pii: S0002-9378(15)00598-0. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.015

Crane J. *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

DeFranco E. *Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review*. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208:233.e1-6

Honest H. *Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling*. Health Technol Assess. 2009; 13:1-627

Iams JD, Grobman WA, Lozitska A, et al. *Adherence to criteria for transvaginal ultrasound imaging and measurement of cervical length.* Am J Obstet Gynecol 2013;209:365.e1-5.

Kagan K. *How to measure cervical length*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45: 358-362

Kusanovic J. *Clinical significance of the presence of amniotic fluid 'sludge' in asymptomatic patients at high risk for spontaneous preterm delivery*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2007; 30:706-714

Kuusela P, Jacobsson B, S€oderlund M et al. *Transvaginal sonographic evaluation of cervical length in the second trimester of asymptomatic singleton pregnancies, and the risk of preterm delivery.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94:598–607

Lim K. *SOGC Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies*. J Obstet Gynaecol Can. 2011; 33:486-99

Marren A.*Ultrasound assessment of cervical length at 18-21 weeks' gestation in an Australian obstetric population: comparison of transabdominal and transvaginal approaches*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2014; 54:250-255

Ness A. *Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial*. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197:426-426

Orzechowski K. *A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention*. Obstet Gynecol. 2014; 124:520-525

Orzechowski KM, Boelig R, Nicholas SS, Baxter J, Berghella V. *Is universal cervical length screening indicated in women with prior term birth?* Am J Obstet Gynecol. 2015;212:234.e1–5.

Pandipati S., Combs A, Fishman A. et al *Prospective evaluation of a protocol for using transabdominal ultrasound to screen for short cervix.* Am J Obstet Gynecol 2015;213:99 e1-13

Romero R. *Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data*. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206:124.e1-19

Romero R. *Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data.* Am J Obstet Gynecol. 2012; 206:124.e1-19

Salomon L. *Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2009; 33:459-464

Sotiriadis A. *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

Tsoi E. *Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25:353-356

Valentin L. *Intra- and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of cervical length and width in the second and third trimesters of pregnancy*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002; 20:256-262

van der Ven J., van Os MA, Kazemier BM et al *The capacity of mid-pregnancy cervical length to predict preterm birth in low-risk women: a national cohort study.* Acta Obstet Gynecol Scand 2015; 1-12

Werner E. *Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38:32-37. (Livello II-3)

Yoshizato T. *Clinical significance of cervical length shortening before 31 weeks' gestation assessed by longitudinal observation using transvaginal ultrasonography*. J Obstet Gynaecol Res. 2008; 34:805-811

TOCOLISI

Il parto pretermine è la conseguenza di un'attivazione patologica anticipata della maturazione della cervice, dell'attivazione delle membrane e della decidua, della contrattilità uterina. La genesi di questa attivazione è multifattoriale: infezione intrauterina, infiammazione, ischemia, emorragia, sovradistensione. La tocolisi non interviene su tutti gli elementi patofisiologici, ma agisce solo riducendo o inibendo l'attività contrattile uterina e non può quindi da sola ridurre l'incidenza di parto prematuro (Iams 2010).

Messaggi chiave

La tocolisi può consentire di ritardare il parto pretermine di poche ore/giorni per permettere di somministrare i corticosteroidi e/o effettuare un trasferimento in utero in un Centro più appropriato per la cura del neonato

La tocolisi non ha un effetto diretto nel migliorare gli esiti neonatali in termini di mortalità e morbidità e dovrebbe essere utilizzata solo in presenza di una diagnosi consolidata di minaccia di parto pretermine.

La tocolisi previene il parto pretermine e la mortalità e morbosità neonatale?

L'uso del tocolitico è associato ad un ritardo del parto di 24-48 ore fino ad un massimo di 7 giorni, ma non riduce l'incidenza di parto pretermine. Il suo utilizzo è funzionale a permettere la somministrazione efficace di corticosteroidi, e/o a controllare l'attività contrattile uterina durante un eventuale trasferimento in un Centro appropriato dotato di TIN.
I tocolitici non riducono morbilità e mortalità perinatali correlate alla prematurità.

Sintesi delle prove

Sono state effettuate diverse revisioni sistematiche Cochrane sull'uso dei tocolitici per migliorare gli esiti nelle donne con minaccia di parto pretermine. Ogni revisione ha valutato l'efficacia di una specifica classe di tocolitico, non della tocolisi in sè come procedura. In generale si può affermare che qualunque agente tocolitico si è dimostrato più efficace di un placebo o del non trattamento nel ridurre la proporzione di nascite entro 7 giorni. Nessuna categoria di tocolitico ha dimostrato un reale vantaggio sugli esiti neonatali rispetto a nessun trattamento o al placebo, il solfato di magnesio presenta un aumento del rischio di morte perinatale al limite della significatività (RR 4.56, 95% CI

1.00 to 20.9) (Neilson 2014, Flenady, Wojcieszek 2014, King 2005, Crowther 2014, Flenady, Reinebrant 2014).

Quando dovrebbero essere utilizzati i tocolitici?

Le linee guida pubblicate (ACOG 2003, RCOG 2011, EAPM 2011, OMS 2015) non riportano un limite inferiore univoco di epoca gestazionale per la somministrazione della terapia tocolitica, mentre il limite superiore è riportato essere $34^{0/7}$- $34^{6/7}$. Il NICE afferma che a partire dalla vitalità < 26 settimane è opportuno individualizzare il trattamento in base alle caratteristiche del centro di assistenza, della paziente e del feto in quanto non vi sono evidenze sull'efficacia della tocolisi a queste epoche gestazionali (NICE 2015).

E' considerato controindicato il loro utilizzo quando è dannoso o impossibile prolungare la gravidanza: travaglio inarrestabile dopo 4 cm, corioamniosite clinica, pre-eclampsia severa, distacco di placenta, distress fetale (score biofisico patologico, alterazioni gravi del CTG, Doppler fetale gravemente patologico), presenza di malformazione fetale letale. E' da valutare l'utilizzo di tocolisi in presenza di modesta perdita ematica da placenta previa, franco iposviluppo fetale, tracciato cardiotocografico "non rassicurante".

Qual'è l'efficacia dei diversi tocolitici somministrati a donne con sospetta o confermata diagnosi di parto pretermine?

Diversi agenti tocolitici possono inibire l'attività contrattile uterine. La decisione su quale agente utilizzare come prima linea dovrebbe essere individualizzata in base all'epoca gestazionale, la presenza di co-morbosità materna, la frequenza e la severità degli effetti collaterali.

- <u>Inibitori della sintesi di prostaglandine (Indometacina)</u>

L'indometacina è un inibitore generico delle COX, ha come meccanismo d'azione l'inibizione della sintesi delle prostaglandine e quindi delle contrazioni miometriali. Molti studi hanno dimostrato l'effetto tocolitico di questo farmaco che rispetto agli altri tocolitici mostra la più alta probabilità di prolungamento della gravidanza per 48 ore (Haas 2012).

Teoricamente potrebbe essere considerato il farmaco di prima scelta, ma i potenziali effetti collaterali maggiori sul feto (oligo-anidramnios dose dipendente e reversibile alla sospensione, insufficienza tricuspidale, costrizione duttale) ne sconsigliano l'uso dopo la 32a settimana. Questi effetti negativi sono riportati a partire dalla 28sima settimana (King 2005).

E' controindicato in caso di patologia epatica o renale, ulcera peptica, ipertensione non controllata, disordini della coagulazione, asma associata ad intolleranza ai FANS.

Gli studi che riportano l'uso dell'indometacina sono numericamente meno consistenti rispetto ad altri farmaci.

- Calcio antagonisti (Nifedipina)

Agente vasodilatatore che agisce tramite l'inibizione del passaggio di calcio attraverso la membrana plasmatica, azione reversibile con la sola sospensione della terapia.
Revisioni sistematiche sulla nifedipina hanno evidenziato come il calcio antagonista non abbia maggior efficacia rispetto ai beta mimetici e al solfato di magnesio nel dilazionare il parto pretermine entro 48 ore, ma lo riduce maggiormente entro 7 giorni e < 34 settimane ed espone il feto a minor rischio di RDS, di enterocolite necrotizzante, IVH e ricovero in terapia intensiva (Tsatsaris 2001, Conde-Agudelo 2011, Flenady 2014). La minore incidenza di effetti collaterali materni (16% vs 45%), determina una riduzione delle interruzioni del trattamento (<5%). Un recente trial nazionale olandese che confrontava nifedipina ad atosiban ha mostrato uguale efficacia nel posporre il travaglio di 48 ore o 7 giorni tra i due farmaci, ma effetti negativi fetali molto piu' marcati per la nifedipina (maggiore mortalita' in utero) suggerendo di non utilizzare piu' questo farmaco come tocolitico (Van Vliet 2014).
I calcio antagonisti sono controindicati in caso di patologia cardiaca e ipotensione, che può essere severa per un concomitante utilizzo di magnesio solfato (Khan 2014).
L'utilizzo dei calcioantagonisti come farmaci tocolitici risulta al di fuori della scheda tecnica del prodotto ed è quindi da considerare off label.

- Beta-simpaticomimetici (Ritodrina, Terbutalina)

Hanno effetto beta2 adrenergico a livello uterino, con una parziale azione beta1 adrenergica. I recettori beta a livello miometriale diminuiscono in un utero gravidico trattato con tali farmaci. Questa categoria di farmaci riduce il numero di donne che partoriscono entro 48 ore e entro 7 giorni, non riduce il tasso di parto pretermine < 37 settimane (Neilson 2014).
Nonostante queste sostanze abbiano massimo effetto a livello uterino e minimo a livello cardiovascolare, alte dosi possono significativamente alterare la fisiologia del sistema cardiovascolare materno (ipotensione, aritmia, ischemia miocardica, edema polmonare) e fetale (tachicardia fetale e riduzione della variabilità).
Rispetto al placebo e agli antagonisti del recettore dell'ossitocina i beta mimetici hanno un tasso maggiore di effetti collaterali materni (palpitazioni, tremore, cefalea, iperglicemia). Se combinati

con corticosteroidi ed eccessiva idratazione ev possono aumentare in modo significativo il rischio di edema polmonare
Sono controindicati nel diabete mellito, nell'ipertiroidismo, nelle cardiopatie, nella gemellarità.

- Antagonisti dell'ossitocina (Atosiban)

L'Atosiban (unico disponibile in commercio) è un analogo dell'ossitocina, capace di bloccare i suoi recettori a livello del miometrio e della decidua competendo con essa. E' caratterizzato da una azione rapida ed un effetto dose-dipendente. Non è stata dimostrata una sua superiorità come agente tocolitico rispetto ai betamimetici (ritodrina, terbutalina) e calcio antagonisti (nifedipina) nell'inibire il parto entro 48 ore, ma presenta minori effetti collaterali rispetto a queste categorie di farmaci per la sua azione utero-specifica e una minore interruzione del trattamento (Wex 2011, Flenady 2014).

- Solfato di Magnesio

Negli ultimi 20 anni è stato utilizzato non solo nel trattamento della preeclampsia ma anche come agente tocolitico in particolare negli USA; la sua azione inibitoria sul muscolo liscio è nota ma non è ben chiaro il suo meccanismo d'azione, ha un effetto tocolitico inferiore agli altri agenti e non viene pertanto raccomandato per questa indicazione (Crowther 2014).
E' stato inoltre rilevato che se viene somministrato per più di 5-7 giorni può determinare una demineralizzazione delle ossa fetali e neonatali e fratture; pertanto l'utilizzo del magnesio solfato è indicato nella pratica ostetrica solo a breve termine (massimo 48 ore) (ACOG 2013).
Il farmaco è controindicato in caso di miastenia gravis.

Qual'è il dosaggio dei tocolitici in fase acuta?

Beta mimetici Ritodrina	50-100 mg/min e.v., aumentare di 50 mg/min ogni 10' fino alla scomparsa delle contrazioni o comparsa degli effetti collaterali. Dose max 350mg/min
Terbutalina	0.25 mg s.c. ogni 20' fino a 3 ore o comparsa effetti collaterali (FC materna > 120 bpm)
Calcio antagonisti Nifedipina	Dose iniziale 20 mg per os, da ripetere per 2 volte ogni 30' se le contrazioni persistono. Se la PA è stabile somministrare successivamente 20 mg ogni 6-8 ore per max 48 ore.

Inibitori della sintesi delle prostaglandine Indometacina	50 mg e.v. in 250 cc di SF 120ml/h ogni 8 ore per 6 dosi 100-200 mg/dì per via rettale
Antagonisti dell'ossitocina Atosiban	dose iniziale in bolo 6,75 mg in un minuto, seguito da un infusione di 18 mg/h per 3 ore e poi 6 mg/h per 45 ore

Quali sono gli effetti collaterali sulla madre e sul feto?

	Effetti collaterali ***materni***	Effetti collaterali ***fetali***
Beta mimetici		
Ritodrina	Tachicardia, dolore toracico, ipotensione, ischemia miocardica, mal di testa, iperglicemia, ipocalemia, dispnea, nausea, vomito, tremore, congestione nasale, interruzione del trattamento	Tachicardia, iperinsulinemia, iperglicemia fetale, ipoglicemia neonatale, ipocalcemia, ipotensione
Calcio antagonisti		
Nifedipina	Vampate di calore, mal di testa, vertigini, nausea, ipotensione transitoria, tachicardia transitoria, palpitazioni	Morte fetale improvvisa, distress fetale
Inibitori della sintesi delle prostaglandine		
Indometacina	Nausea, bruciore di stomaco, gastrite, proctite con ematochezia, alterazione della funzione renale, emorragia post-partum, mal di testa, vertigini, depressione	Chiusura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, alterazione reversibile della funzione renale con oligoamnios, iperbilirubinemia
Antagonisti dell'ossitocina		
Atosiban	Nausea (di breve durata), reazioni allergiche, mal di testa (di breve durata)	-

Quali sono gli effetti collaterali dei tocolitici paragonati tra di loro?

In questa tabella viene riportata la severità degli effetti collaterali dei singoli agenti tocolitici, effetti collaterali descritti nella tabella precedente (De Heus 2009) .

		Severità degli effetti collaterali			
Tocolitico	**N. pazienti**	**Severo**	**Moderato**	**Totale**	**Rischio relativo* (95% CI)**
β mimetici	175	3 (1.7%)	4 (2.3%)	7 (4.0%)	3.8 (1.6 - 9.2)
Nifedipina	542	5 (0.9%)	6 (1.1%)	11 (2.0%)	2.0 (0.8 - 4.8)
Atosiban	575	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0.07 (0.01 - 0.4)
COX inibitori	35	0	0	0	Non disponibile

*Sul totale degli effetti collaterali

Qual'è l'efficacia di un'associazione di più tocolitici?

Non vi sono evidenze che il trattamento con combinazione di più tocolitici sia superiore al trattamento con un unico farmaco o sequenza di farmaci.

Sintesi delle prove

Una revisione sistematica Cochrane (Vogel 2014) effettuata su 11 studi ha valutato 7 diverse combinazioni di agenti tocolitici (ritodrina con magnesio, ritodrina con indometacina, ritodrina con progesterone, exoprenalina con magnesio, fenoterolo con naproxene, pentoxifylina con magnesio e fenoterolo, terbutalina con metoprololo). La qualità degli studi è stata considerata sempre molto bassa. La combinazione di più farmaci tocolitici non è raccomandata in quanto non c'è evidenza che possa prolungare la gravidanza.
Uno studio prospettico di coorte su 1920 donne condotti in 28 ospedali in Belgio e Olanda ha evidenziato che se viene effettuata un'associazione aumentano gli eventi avversi. L'incidenza di eventi avversi in donne con tocolisi combinata è stimata essere dell'1.6-2.5% contro lo 0.3% della popolazione trattata con un singolo farmaco (De Heus 2009).

E' utile somministrare una terapia tocolitica di mantenimento?

Non vi sono evidenze consistenti che una terapia di mantenimento prolunghi la gravidanza o influenzi positivamente gli esiti materni o neonatali. I beta mimetici utilizzati come mantenimento sono peraltro associati ad effetti collaterali (tachicardia, tachipnea, ipotensione e palpitazioni) che ne ostacolano l'assunzione.

Sintesi delle prove

Sono state condotte 5 revisioni sistematiche su 27 RCTs, su un totale di 3446 donne. Ciascuna revisione ha valutato una specifica classe di tocolitico (betamimetico per os, terbutalina in pompa, magnesio solfato, calcio antagonista e antagonista dell'ossitocina) somministrato a dosaggi e schemi differenti. La maggioranza degli studi ha comparato la terapia di mantenimento vs nessun trattamento o placebo, alcuni vs altre classi di tocolitici. Nel gruppo sottoposto a terapia di mantenimento non vi sono state differenze statisticamente significative nei ricoveri per un nuovo episodio di minaccia di parto pretermine, non vi sono state differenze nella mortalità perinatale, nella morbosità neonatale e nella nascita di neonati < 2500g (Dodd 2006, Papatsonis 2009, Gaunekar 2013, Han 2000, Naik Gaunekar 2013).

Raccomandazioni

- Utilizzare tocolisi in presenza di una diagnosi consolidata di minaccia di parto pretermine entro 34+6 settimane (II A) .
- L'uso di un farmaco tocolitico in presenza di minaccia di parto prematuro è raccomandato solo qualora una dilazione di 2-7 giorni possa essere utilizzata per effettuare interventi finalizzati a migliorare gli esiti neonatali, quali la somministrazione antenatale di corticosteroidi, il completamento di un ciclo di corticosteroidi, e/o il trasferimento in utero ad un Centro appropriato per le cure neonatali (IA).
- L'uso di un farmaco tocolitico non è raccomandato quando vi sia una qualunque controindicazione ostetrica o medica a prolungare la gravidanza (BPC).
- Non utilizzare tocolisi in assenza di attività contrattile come prevenzione nei casi in cui si somministrano corticosteroidi
- Non è utile prolungare l'uso della terapia tocolitica per più di 48 ore (IA)
- Preferire come prima linea > 28 settimane Nifedipina (facendo richiesta al servizio farmaceutico per il suo uso off label) o Atosiban (I A)
- Utilizzare COX inibitori (indometacina) solo fino a 32 settimane per non più di 48 ore (I C)
- Non utilizzare beta-mimetici in presenza di: gemellarità, cardiopatia materna, ipertiroidismo, diabete mellito (I A)
- Evitare l'uso di un'associazione di più farmaci tocolitici (II B)
- Le pazienti sottoposte a tocolisi devono ricevere valutazione periodica dei parametri vitali e bilancio idrico (BPC)
- La tocolisi è controindicata in presenza di distacco di placenta e corioamniosite clinica (BPC)
- L'efficacia della tocolisi < 26 settimane non è nota (I B)

Bibliografia

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins. ACOG practice bulletin no. 43: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. May 2003. *Management of preterm labor*. Obstet Gynecol. 2003;101:1039–1047.

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Magnesium sulfate use in obstetrics.* Committee Opinion No. 573. Obstet Gynecol 2013;122:727-8.

Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. *Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis.* Am J Obstet Gynecol 2011;204:134.e1-20.

Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. *Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour*. Cochrane Database Syst Rev 2014; 8:CD001060.

De Heus R, Mol BW, Erwich JJ et al. *Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study.* BMJ 2009;338:b744

Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F and the European Association of Perinatal Medicine-Study Group on "Preterm Birth". *Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. Identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes and preventive tools for preterm birth.* J Matern Fetal Neonatal Med. 2011, 24:659-67.

Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. *Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour.* Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD003927.

Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG et al. *Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour.* Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 6;6:CD004452.

Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN et al. *Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth.* Cochrane Database Syst Rev 2014;6: CD002255.

Gaunekar NN, Crowther CA. *Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour.* Cochrane Database Syst Rev 2013;(10):CD004071.

Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. *Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis.* BMJ 2012;345:e6226.

Han S, Crowther CA, Moore V. *Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour.* Cochrane Database Syst Rev 2000;(7):CD000940.

Khan K, Zamora J, Lamont RF et al. *Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010 Sep;23(9):1030-8

King J, Flenady VJ, Cole S et al. *Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour.* Cochrane Database Syst Rev 2005; 3 CD001992.

Naik Gaunekar N, Raman P, Bain E, Crowther CA. *Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2013

Neilson JP, West HM, Dowswell T. *Betamimetics for inhibiting preterm labour.* Cochrane Database Syst Rev 2014;2: CD004352.

NICE *Preterm labour and birth methods, evidence and recommendations*. Draft for consultation 1 giugno 2015.

Papatsonis D, Flenady V, Liley H. *Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour*. Cochrane Database Syst Rev 2009;(1):CD005938.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Tocolysis for women in preterm labour*. Green top guideline No 1b. February 2011

South Australian Perinatal Practice Guidelines – *Nifedipine for preterm labour*. Clinical Guideline, giugno 2014

Tsatsaris V et al. *Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis*. Obstet Gynecol 2001;97:840-847.

van Vliet EO1, Schuit E, Heida KY et al. *Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour* (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial). BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Mar 3;14:93.

Vogel JP1, Nardin JM, Dowswell T et al. *Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour.* Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 11;7:CD006169.

Wex J,Abou-Setta A, Clerici G, Di Renzo GC. *Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy:clinical and economic importance of side-effects.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 157 (2011) 128–135

WHO *recommendations on interventions to improve preterm birth outcome*. 2015

PROGESTERONE

L'utilizzo del progesterone nella profilassi e trattamento del parto prematuro e' legato al riconoscimento del suo ruolo essenziale nel mantenimento della gravidanza. Il progesterone è infatti, deputato all'inibizione della maturazione cervicale ed al mantenimento della quiescenza miometriale uterina mediante inibizione dell'azione delle Prostaglandine F2α e stimolazione locale α–adrenergica; il progesterone è inoltre in grado di modificare l'organizzazione strutturale delle fibre miometriali inibendo l'azione delle "gap junctions", sopprimendo la sintesi e la funzionalità dei recettori dell'ossitocina ed agendo come modulatore dell'infiammazione (Roberts 1977, Lye 1978, Henderson 2001)

Il declino dell'azione del progesterone è quindi in grado di determinare il parto prematuro, come è dimostrato dal fatto che l'utilizzo di un antagonista del recettore del progesterone (ad esempio, RU-486) in gravidanza è in grado di causare maturazione e conseguente raccorciamento cervicale (Romero 2014).

Messaggi chiave

L'utilizzo del progesterone è efficace nella prevenzione del parto prematuro in donne a rischio anamnestico o attuale.

Il progesterone vaginale può essere efficace nelle donne con cervicometria ridotta in presenza o assenza di rischio anamnestico

Il progesterone non deve essere utilizzato come tocolitico nelle donne con attività contrattile

Qual'è l'efficacia dell'uso del progesterone nel prevenire il parto pretermine nelle donne considerate a rischio di parto pretermine per:

- **anamnesi positiva di parto pretermine spontanea**
- **anamnesi positiva per rottura pretermine delle membrane**
- **anamnesi positive per aborto del secondo trimestre**
- **anamnesi positiva di trauma cervicale (compresa chirurgia)**
- **cervice corta identificata all'ecografia e/o per protrusione delle membrane nella gravidanza attuale**

Sintesi delle prove

a. Utilizzo del progesterone nelle donne con pregresso parto prematuro a membrane integre o rotte e pregresso aborto del secondo trimestre.

da Fonseca ha pubblicato il primo RCT sull'uso del progesterone nelle donne a rischio di parto prematuro utilizzando 100 mg di progesterone vaginale versus placebo dalle 24 alle 34 settimane di gestazione. L'incidenza di parto pretermine è stata significativamente più bassa nel gruppo del progesterone (13.8%, versus 28.5 p=0.03 per il parto <37° settimana e 2.8% versus 18.6%, p=0.003 per il parto <34° settimana) (da Fonseca 2003).

Meis et al. hanno condotto un RCT utilizzando 17idrossiprogesterone caproato (17OHP-C) o placebo in donne dalla 16° alla 20° settimana di gestazione con una storia di pregresso parto spontano pretermine. La somministrazione settimanale di 250 mg di 17α-idrossiprogesterone caproato fino alla 36° settimana o fino al parto ha ridotto significativamente il rischio di parto < la 37° settimana di gestazione (36.3 vs. 54.9%), < 35° e < la 32° settimana di gestazione (Meis 2003). Questi risultati sono stati in seguito oggetto di dibattito sia per la elevata frequenza di parto prematuro nel gruppo trattato con placebo (54%) sia per la sicurezza del farmaco (vedi in seguito).

b. Utilizzo del progesterone e del 170HP-C nelle donne con cervice corta.

Il primo RCT che ha esaminato gli effetti del progesterone vaginale (200 mg di progesterone micronizzato) nella prevenzione del parto pretermine in donne con raccorciamento cervicale (≤15mm) riscontrato fra le 20 e le 25 settimane di gestazione ha dimostrato una riduzione del tasso di prematurità rispetto al placebo (19.2% vs 34.4%) (daFonseca 2007).

In seguito il PREGNANT trial ha arruolato donne asintomatiche con gravidanza singola ed una lunghezza cervicale fra i 10 ed i 20 mm dalla 19° alla 23.6° settimana. Il trattamento consisteva in una formulazione di 90 mg di Progesterone gel per via vaginale o placebo fino alla 36.6 settimana di gestazione. Le donne trattate con progesterone hanno avuto una significativa riduzione del tasso di prematurita' al di sotto della 33° settimana di gestazione (8.9% vs 16.1%). I neonati le cui madri hanno ricevuto il Progesterone hanno avuto inoltre una significativa diminuzione della frequenza di RDS e morbilita' neonatale (Hassan 2011, Romero 2012).

L'utilizzo quindi del progesterone vaginale allo scopo di ridurre il rischio di parto pretermine e' stato recepito da numerose societa' scientifiche (ACOG 2012, SMFM 2012).

Lo screening universale ecografico della cervicometria nelle pazienti primipare condotta per via transvaginale nel II trimestre seguito dalla somministrazione di Progesterone si è dimostrato efficace e "cost-effective" nella riduzione del rischio di parto pretermine in alcuni studi (Cahill 2010, Werner 2011).

Per quanto riguarda l'utilizzo del 17OHP-C , un RCT versus placebo condotto in donne nullipare dalla 16° alla 22.3° settimana di gestazione fino alla 36° settimana con una lunghezza cervicale <30 mm non ha prodotto risultati significativi (Grobman 2012).
Non ci sono dati sufficienti a stabilire l'uso del progesterone con lunghezza cervicale fra 20 e 25 mm; in queste donne sono consigliabili una attenta valutazione dei fattori di rischio ed un controllo della cervicometria ogni 7-14 giorni (Iams 2014).

c. Utilizzo del progesterone nelle donne sottoposte a conizzazione od ansa diatermica.

Non vi sono ad oggi raccomandazioni standard in letteratura che indichino l'utilità dell'utilizzo profilattico della terapia progestinica in pazienti con gravidanza singola e storia di chirurgia cervicale (trachelectomia radicale, conizzazione, trattamento con ansa diatermica). In tali pazienti è raccomandabile un monitoraggio progressivo della cervicometria in quanto il trattamento chirurgico escissionale è associato con un significativo aumento del rischio di parto pretermine. In caso di raccorciamento cervicale il trattamento con progesterone è raccomandato, in assenza comunque di RCT specifici per donne sottoposte a chirurgia cervicale (Jolley 2008).

Qual'è l'efficacia del progesterone/progestinici somministrati a donne con sospetto o diagnosi di parto pretermine nel migliorare gli esiti?

In considerazione del ruolo del progesterone nell'inibire la contrattilità uterina e nel mantenimento della gravidanza fino al termine, numerosi studi ne hanno studiato l'efficacia al fine di ritardare il parto nelle donne con minaccia di parto prematuro e nel travaglio già avviato. Una recente review Cochrane ha incluso 7 studi con 538 donne ed ha concluso che l'evidenza per l'utilizzo del progesterone o di progestinici come tocolitici in donne con segni e/o sintomi di travaglio pretermine è al momento insufficiente (Su 2014, FIGO 2014).
Sono state invece pubblicate 2 metanalisi sull'uso del 17OHP-C e e del PG vaginale come terapia di mantenimento dopo risoluzione di un quadro di minaccia di parto pretermine.
La prima ha incluso 5 trial randomizzati e 426 gravidanze singole trattate con 17OHP-C di mantenimento vs placebo o nessun trattamento. 1 trial non era in cieco. I casi trattati con 17OHP-C ebbero la stessa probabilità di parto < 37 settimane (42% vs 51%) e < 34 settimane (25% vs 34%) rispetto ai controlli, anche se ebbero una EG al parto più tardiva (differenza media di 2.3 settimane) e maggior latenza (media di 8.4 giorni), e maggior peso neonatale (differenza media 224 g). Tutti gli outcomes secondari di morbosità neonatale furono simili nei due gruppi.
La seconda ha incluso 5 trial randomizzati e 441 donne trattate con progesterone vaginale vs placebo o nessun trattamento . La qualità dei trial è bassa e 4/5 trial non erano in cieco. I casi

trattati con PG vaginale ebbero una significativa riduzione del parto < 37 settimane (42% vs 58%) e una maggior latenza al parto (differenza media 13.80 giorni), epoca più avanzata al parto (differenza media 1.29 settimane), minor ricorrenza di minaccia di parto pretermine (24% vs 46%), e meno casi di sepsi neonatale (2% vs 7%).

La terapia di mantenimento con 17OHP-C rispetto al placebo o a nessun trattamento non riduce il parto pretermine (Saccone 2015). La terapia di mantenimento con PG vaginale sembra ridurre il parto pretermine ma le evidenze si basano su studi di scarsa qualità. (Suhag 2015).

Progesterone o progestinico?

Il progesterone naturale ed il 17OHP-C sono stati alternativamente usati nei trial sopra descritti. Il progesterone naturale micronizzato utilizzato per via vaginale nel Pregnant Trial non si e' accompagnato ad effetti collaterali superiori a quelli del gruppo di controllo. Per quanto invece riguarda il progestinico 17OHP-C, la FDA (Food and Drug Administration) ne ha approvato la somministrazione nella prevenzione del parto pretermine in pazienti con precedente storia di parto pretermine (Meis 2003, FDA 2011).

Le differenze tra i due farmaci includono la struttura chimica, gli effetti farmacologici, le indicazioni cliniche e il profilo di sicurezza risultato maggiore per quello vaginale (Romero 2013).

Vie di somministrazione

Le vie di somministrazione del progesterone descritte in Letteratura sono intramuscolare, orale e vaginale. La principale modalità per l'ormone naturale è per lo più vaginale, in quanto viene bypassato il primo passaggio del metabolismo epatico con conseguente aumento della biodisponibilità. Quest'ultima a livello endometriale sembra, infatti, essere maggiore con somministrazione di progesterone vaginale rispetto alla formulazione intramuscolare (Maggio 2014). Le somministrazioni orali di progesterone sono associate ad effetti collaterali quali sonnolenza, stanchezza e cefalea, che non vengono invece segnalate dopo somministrazione per via vaginale (Ruan 2014). Il 17OHP-C viene somministrato per via intramuscolare.

Raccomandazioni

Si raccomanda la somministrazione profilattica di Progesterone nelle seguenti condizioni:

- Donna con storia precedente di parto pretermine definita come:
  - parto improvviso avvenuto tra la 16+6 e la 36+6 s.g.

- parto di feto morto avvenuto nel II trimestre (prima della 24^ sg)
- rottura delle membrane pretermine (preparto)
- dilatazione cervicale avanzata o "bulging" delle membrane

  - ✓ Si raccomanda somministrazione di idrossiprogesterone caproato (17OHPC) 250 mg im/settimanale o progesterone micronizzato per via vaginale (90-100 mg/die) dalla 16^ alla 36+6^ sg. (IA)

- Donna asintomatica con riscontro di cervicometria ridotta (10-20 mm) alla 19-23.6 s.g.:
  - ✓ Si raccomanda somministrazione di Progesterone vaginale micronizzato (90 mg/die al mattino) dalla 19^ sg alla 36+6 sg. (IA). La somministrazione di 90 mg/die di Progesterone vaginale micronizzato è risultata equivalente alla somministrazione di 200 mg/die sia in termini di riduzione di rischio di parto pretermine che di riduzione della morbilità e mortalità neonatale.
- Nelle donne con riscontro di lunghezza cervicale fra 20 e 25 mm e' consigliabile una attenta valutazione dei fattori di rischio ed un controllo della cervicometria dopo 7-14 giorni. (VIA)
- Non si raccomanda la somministrazione di Progesterone (17OHP-C o progesterone vaginale) come tocolitico in travaglio di parto (I C)
- L'uso come terapia di mantenimento della tocolisi dopo episodio acuto in pazienti con travaglio pretermine non è correntemente suggerito (IC)
- La somministrazione profilattica di Progesterone (17OHPC o progesterone vaginale) in donne sottoposte a trachelectomia, conizzazione o trattamento cervicale mediante ansa diatermica non è raccomandata. Tale trattamento e' consigliato in caso di modificazioni della lunghezza cervicale. (VIA) .

Bibliografia

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Prediction and prevention of preterm birth*. Practice bullettin N°130. Obstet Gynecol 2012; 120: 964-73.

Cahill AG, Odubo AO, Caughey AB, et al. *Universal cervical lenght screening and treatment with vaginal progesterone to prevent pretrm birth: a decision and economic analysis*. Am J Obstet Gynecol 2010;202:548 e1 – 548 e8.

da Fonseca EB, Celik E, Parra M et al. *Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix.* N Engl J Med. 2007;357:462-469.

da Fonseca EB, Crvalho MH, Zugaib M. *Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study*. Am J Obstet Gynecol 2003, 188:419-24

FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021945s0001lbl.pdf

FIGO Working Group "*BEST PRACTICE IN MATERNAL-FOETAL MEDICINE*" FIGO Executive Board July 2014.

Grobman WA, Thom EA, Spong CY et al. *17 alpha-hydroxyprogesteronecaproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm*. Am J Obste Gynecol 2012;207:390 e1-390 e8.

Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D et al . *Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ultrasound Obstet Gynecol. 2011; 38(1):18-31.

Henderson D, Wilson T. *Reduced binding of progesterone receptor to its nuclear response element after human labor onset.* American Journal of Obstetrics and Gynecology 2001;185:579-85

Iams JD. *Identification of Candidates for Progesterone*. Obstet Gynecol 2014;123:1317-26

Jolley JA, Wing DA. *Pregnancy management after cervical surgery*. Curr Op in Obstet Gynecol. 2008 Dec; 20(6):528-33.

Lye SJ, Porter DG. *Demonstration thet progesterone blocks uterine activity in the ewe in vivo by a direct section on the myometrium*. Journal of Reproduction and Fertility 1978; 52:87-94

Maggio L, Rouse DJ. *Progesterone.* Clinical Obstetrics and Gynecology. 2014 September; 57(3):547-556.

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. *Prevention of recurrent pretrm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate*. N Engl J Med. 2003;348(24):2379-85.

Roberts JM, Insel PA, Goldfien RD, Goldfien A. *Alpha adrenoreceptors but not beta adrenoreceptors increase in rabbit uterus with oestroens*. Nature 1977;270:624-7

Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, et al. *Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data*. Am J Obstet Gynecol 2012; 206:124 e1-124 e19.

Romero R, Stanczyk FZ. *Progesterone is not the same as 17OHP-hydroxyprogesterone caproate: implications for obstetrical practice.* Am J Obstet Gynecol. 2013;208:421-6.

Romero R, Yeo L, Chaemsaithong P, Chaiworapongsa T, Hassan S. *Progesterone to prevent spontaneous preterm birth.* Semin Fetal Neonatal Med. 2014 February; 19(1): 15-26.

Ruan X, Mueck AO. *Systemic progesterone therapy - Oral, vaginal, injections and even transdermal?* Maturitas 2014,

Saccone G, Suhag A, Berghella V. *17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials*. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213:16-22

Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. *Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trilas data into clinical practice.* Am J Obstet Gynecol 2012; 206:376-86.

Su LL, Samuel M, Chong YS. *Progestational agents for treating threatened or established preterm labour* (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 1. Art. No:CD006770.

Suhag A, Saccone G, Berghella V. *Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials*. Am J Obstet Gynecol. 2015;213:479-87

Werner EF, Han CS, Pettker CM et al. *Universal cervical-lenght screening to prevent preterm birth: a cost – effectiveness analysis.* Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:32-37.

CERCHIAGGIO CERVICALE

Il cerchiaggio cervicale è il trattamento chirurgico utilizzato per correggere o prevenire una "insufficienza cervicale", che può comportare aborto tardivo o parto pretermine. L'insufficienza cervicale complica meno dell'1% delle gravidanze e tende a ripresentarsi nelle gravidanze successive. Non deve essere considerata una patologia "tutto o nulla", ma quasi sempre esiste un "continuum" fra insufficienza cervicale e parto pretermine, influenzato da vari fattori di rischio, correlabili sia alla struttura intrinseca della cervice, sia a tutti quei processi che facilitano il raccorciamento e la dilatazione cervicale (Iams 1995).
La diagnosi di insufficienza cervicale è difficoltosa, perché non esistono test diagnostici specifici. L'identificazione ecografica di una cervice corta nel secondo trimestre è un marker di parto pretermine più che di insufficienza cervicale.

MESSAGGI CHIAVE

In donne con anamnesi positiva per parto pretermine e/o aborto tardivo plurimo ($\geq$ 3) il cerchiaggio profilattico può migliorare gli esiti neonatali.

In donne con anamnesi positiva per 1-2 parti pretermine e/o aborti tardivi il cerchiaggio può migliorare gli esiti neonatali in presenza di raccorciamento cervicale < 25 mm.

Il cerchiaggio non previene il parto pretermine nelle donne con anomalie mulleriane e/o traumi cervicali chirurgici.

Qual è l'efficacia del cerchiaggio cervicale nel prevenire il travaglio pretermine nelle donne considerate a rischio per:

- **anamnesi positiva di parto pretermine spontaneo**
- **anamnesi positiva per rottura pretermine delle membrane**
- **anamnesi positiva per aborto del secondo trimestre**

La metanalisi Cochrane sull'argomento, che ha incluso 12 trials (per un totale di 3328 donne a rischio anamnestico e/o con cervice corta) conclude che, sebbene vi sia stata una riduzione significativa dell'incidenza di parto prematuro, non ci sono differenze statisticamente significative tra donne sottoposte a cerchiaggio e non intervento in termini di mortalità perinatale (8.4% versus 10.7%) e morbosità neonatale (9.6% versus 10.2%) (Alfirevic 2012). Il gruppo sottoposto a

cerchiaggio ha manifestato un maggior numero di effetti collaterali materni, perdite vaginali, sanguinamenti, iperpiressia, (RR 2.25) ed è stato sottoposto più frequentemente a taglio cesareo. Una metanalisi ha analizzato i risultati derivati da 5 trials randomizzati, su un totale di 509 donne con gravidanza singola e anamnesi positiva per pregressi parti pretermine o aborti tardivi e una misura cervicale < 25 mm fra 16 e 24 settimane. Il trial che ha più contribuito nei risultati (301 casi) è stato quello di Owen (Owen 2009). Si conclude che il cerchiaggio riduce significativamente i parti < 35 w rispetto al non cerchiaggio (28% vs 41%, riduzione del 30%) e migliora l'esito neonatale, sia per quanto riguarda la mortalità che la morbilità (composite perinatal mortality and morbidity: 15.6% vs 24.8% , riduzione del 36%) (Berghella, Rafael 2011). E' necessario sottoporre a cerchiaggio 8 gravide per prevenire un parto pretermine < 35 settimane.
Non sembra indicato un cerchiaggio elettivo a 12-14 settimane in presenza di uno o due parti pretermine o aborti tardivi pregressi. In queste pazienti è indicato controllare longitudinalmente con ecografia transvaginale la misura della cervice dalla 16^ alla 24^ settimana (ogni 2 settimane se collo ≥ 30 mm, ogni settimana se collo 25-29 mm). In questa popolazione la cervice si raccorcia < 25 mm prima della 24^ settimana nel 42% dei casi; una politica di cerchiaggio selezionato evita quindi quasi il 60% di cerchiaggi di una politica elettiva (Berghella, Mackeen 2011)
Sembra invece indicato un cerchiaggio profilattico o elettivo fra 12 e 14 settimane nel caso in cui le donne a rischio di insufficienza cervicale abbiano nella loro anamnesi tre o più parti pretermine o aborti tardivi. L'indicazione proviene dal trial randomizzato, multicentrico, internazionale, che ha arruolato 1292 gravide a rischio anamnestico di insufficienza cervicale, paragonando una politica di cerchiaggio vs una conduzione di attesa. L'analisi dei risultati è stata fatta sul totale delle gravide e stratificata in 6 sottogruppi: solo nel sottogruppo di donne con 3 o più parti pretermine (104 donne) si è avuta una riduzione del parto pretermine < 33 settimane nel gruppo sottoposto a cerchiaggio (15% vs 32%). Gli Autori peraltro invitano alla cautela, dato il limitato numero di gravide in ogni sottogruppo (MRC/RCOG 1993).

Qual è l'efficacia del cerchiaggio cervicale nel prevenire il travaglio pretermine nelle donne considerate a rischio per:

- **anamnesi positiva di trauma cervicale (compresa chirurgia)**

Nelle gravide con anomalie mulleriane, conizzazione, ampia laser ablazione cervicale o multipli interventi di dilatazione e curettage il cerchiaggio non riduce i parti pretermine < 35 settimane rispetto al management d'attesa, anche in caso di precoce raccorciamento cervicale. Questi dati sono concordanti sia nello studio del Medical Research Council/RCOG (138 donne con biopsia o

conizzazione cervicale) sia nella metanalisi di Berghella sull'utilità del cerchiaggio nelle donne con raccorciamento cervicale precoce (64 biopsie cervicali e 131 DC) (MRC/RCOG 1993, Berghella,Odibo 2005).

Qual è l'efficacia del cerchiaggio cervicale nel prevenire il travaglio pretermine nelle donne considerate a rischio per:

- **cervice < 25 mm identificata all'ecografia prima della 24^ settimana, ma nessun parto pretermine o aborto tardivo precedente**

2 metanalisi hanno analizzato i dati di 4 trials randomizzati per un totale rispettivamente di 607 e 344 donne. (Berghella,Odibo 2005, Berghella, Keeler 2010): nelle gravide con lunghezza cervicale < 25 mm ma senza un'anamnesi pregressa di parti pretermine o aborti tardivi non c'è differenza significativa fra cerchiaggio e management d'attesa né nella incidenza di parti < 35 settimane né nell'esito neonatale. Questi dati non si modificano neppure in presenza di un raccorciamento cervicale importante < 10mm. In questo sottogruppo di popolazione dopo il 2011 la letteratura è orientata a valutare l'utilizzo del progesterone.

Quali sono le controindicazioni all'inserimento del cerchiaggio cervicale?.

Nelle seguenti situazioni è assolutamente controindicato l'uso del cerchiaggio:

- presenza di attività contrattile pretermine
- evidenza clinica di corionamniosite
- sanguinamento vaginale continuo
- PPROM
- evidenza di compromissione fetale, anomalie fetali incompatibili con la vita, morte fetale

Quale conduzione è opportuno offrire quando si effettua un cerchiaggio?

Ecografia fetale. Non vi sono trials specifici su questo aspetto; sembra ragionevole da un punto di vista clinico effettuare un'indagine ecografica prima di sottoporre la donna a cerchiaggio per verificare la vitalità fetale, confermare l'epoca gestazionale, escludere importanti anomalie fetali. Discutere con la donna/coppia l'opportunità di effettuare un test di screening o test diagnostico per aneuploidia se il cerchiaggio viene effettuato < 18 settimane.

Amniocentesi. La prevalenza di infezione subclinica intraamniotica dipende dall'indicazione del cerchiaggio. In una donna con cerchiaggio effettuato per motivi anamnestici l'incidenza è < 1%,

nelle donne con raccorciamento cervicale (in particolare in presenza di sludge) varia dal 4 al 9% (se si include Ureaplasma), nelle donne con insufficienza cervicale acuta nel 2° trimestre la prevalenza di infezione varia dal 13 al 28%. L'effettuazione di un'amniocentesi al fine di identificare un'infezione intraamniotica non sembra quindi necessaria se il cerchiaggio è effettuato solo su base anamnestica, non ci sono sufficienti evidenze per raccomandarla in presenza di raccorciamento cervicale, non ci sono evidenze, ma sembra ragionevole effettuarla, nelle donne con insufficienza cervicale acuta all'esplorazione vaginale (Berghella 2013).

Profilassi antibiotica. Nelle donne in cui il cerchiaggio viene effettuato su indicazione anamnestica e la cervice non è raccorciata o dilatata la profilassi antibiotica non si è dimostrata di beneficio. Nelle donne con indicazione al cerchiaggio dopo esplorazione vaginale o con raccorciamento cervicale agli US l'incidenza di infezione intraamniotica è proporzionale al grado di raccorciamento e di dilatazione cervicale. L'organismo più frequentemente isolato è l'Ureaplasma (Vaisbuch 2010). Sebbene alcuni studi retrospettivi abbiano suggerito un effetto benefico dell'utilizzo di antibiotici perioperatorio in questa categoria di donne le evidenze non sono sufficienti per raccomandarne l'uso di routine (Berghella 2013).

Tocolisi. La presenza di contrazioni uterine dolorose associata a modificazioni cervicali è una controindicazione all'uso del cerchiaggio cervicale. Peraltro i livelli dei metaboliti delle prostaglandine sono alti sia prima che dopo il cerchiaggio nelle donne asintomatiche con dilatazione cervicale nel 2° trimestre.

Un trial ha confrontato gli esiti di un cerchiaggio associato all'uso di indometacina con il solo a riposo a letto in donne ad alto rischio di PPT per anamnesi ostetrica positiva e cervice raccorciata con TVE. Il gruppo trattato con l'associazione di indometacina e cerchiaggio ha avuto un'incidenza significativamente inferiore di PPT. Non è possibile però da questo studio valutare l'effetto attribuibile singolarmente all'indometacina (Althuisus 2001). In donne in cui il cerchiaggio è stato effettuato solo sulla base di un raccorciamento cervicale nel 2° trimestre l'utilizzo di indometacina perioperatoria non si è dimostrata benefica nel ridurre PPT < 35 settimane (Visintine 2008). In donne in cui il cerchiaggio è stato effettuato su indicazione dell'esplorazione vaginale l'indometacina non ha ridotto la prevalenza di PPT (Berghella 2009).

Utilizzo di progestinici. Non ci sono studi specifici che abbiano valutato l'efficacia del progesterone dato appena prima di un cerchiaggio. Le donne che sono già in trattamento con progesterone per motivi anamnestici e che hanno indicazione ad essere sottoposte a cerchiaggio devono continuare la terapia.

Metodo di anestesia. Non vi sono trials che abbiano confrontato l'utilizzo dell'anestesia generale, regionale, pudenda nelle donne sottoposte a cerchiaggio. L'anestesia regionale, in particolare la

spinale, è adesso preferita in generale dagli anestesisti per la sua sicurezza e, nel caso specifico, per la brevità della durata dell'intervento.

Tecnica chirurgica. Il cerchiaggio transvaginale viene effettuato utilizzando o la tecnica di MacDonald o la tecnica di Shirodkar. Stante il successo equivalente delle due tecniche e la maggior facilità di inserimento e rimozione del cerchiaggio secondo MacDonald questa è diventata la tecnica più diffusa (Berghella 2013).

Regime di ricovero. Alcuni studi, tra cui un trial, hanno valutato l'effetto della lunghezza della degenza per il cerchiaggio sulle sue complicanze e sull'incidenza di PPT (Blair 2002). Non sono emersi vantaggi a favore dell'ospedalizzazione. La procedura può essere quindi effettuata in sicurezza in regime di day hospital. Nelle donne con modificazioni cervicali a più alto rischio infettivo e di PPT può essere ragionevole effettuare un'osservazione di 24 ore post-operatoria.

Restrizione dell'attività fisica dopo il cerchiaggio. Sebbene vi sia l'abitudine di consigliare il riposo dopo il posizionamento del cerchiaggio non ci sono prove a vantaggio di questo avvertimento, mentre ci sono prove sul rischio tromboembolico del riposo a letto. Non ci sono prove sulla raccomandazione di evitare i rapporti sessuali.

Quando può essere preso in considerazione un cerchiaggio addominale?

Il cerchiaggio addominale può essere inserito prima della gravidanza o in una gravidanza iniziale. Può essere utilizzato nel caso in cui un cerchiaggio nella gravidanza precedente non ha avuto buon esito o in caso di pregressa ed estesa chirurgia cervicale. Non esistono studi randomizzati che hanno confrontato cerchiaggio addominale con cerchiaggio cervicale o management d'attesa. I dati a nostra disposizione derivano da una unica review sistematica retrospettiva su 117 cerchiaggi addominali e 40 cerchiaggi cervicali ripetuti. In questa review è riportato un rischio inferiore di parti prima della 24^settimana e di morti perinatali, ma un maggior rischio di serie complicanze materne (Davis 2000, Zaveri 2002).

Quando può essere preso in considerazione un cerchiaggio di emergenza?

Il posizionamento di un cerchiaggio detto di emergenza o clinicamente indicato può essere preso in considerazione in presenza di una dilatazione cervicale (>1-2 cm), con o senza protrusione delle membrane oltre l'ostio cervicale esterno , in assenza di attività contrattile uterina e corionamniosite clinica.

Una recente metanalisi ha confrontato l'utilizzo del cerchiaggio versus una conduzione conservativa includendo casi da 14 fino a 27.0 settimane. Delle 757 donne incluse 485 (64%) sono

state sottoposte a cerchiaggio e 272 (36%) a management di attesa. Il gruppo che ha ricevuto cerchiaggio è stato associato a miglioramento della sopravvivenza neonatale (71% vs 43%) e prolungamento della gravidanza (differenza media 33.98 gg). La forza di queste evidenze è limitata dai numerosi bias degli studi inclusi, e pertanto è importante effettuare un'attenta selezione dei casi da sottoporre a tale procedura. La probabilità di PROM durante la procedura è del 4% e di parto pretermine < 34 settimane dopo il cerchiaggio è del 50% (Ehsanipoor 2015) .
L'epoca gestazionale a partire dalla quale e fino alla quale eseguire il cerchiaggio è controversa. La maggior parte degli studi includono casi tra 16 e 24 settimane. Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato che ha confrontato in una realtà con scarse risorse per la terapia intensiva neonatale il cerchiaggio versus attesa in 100 donne tra 24 e 28 settimane, associato in tutti i casi a terapia con progesterone, dimostrando un miglioramento della sopravvivenza oltre che della latenza al parto (Ragab 2015).
Sono stati sviluppati diversi score predittivi del successo basati sulla dilatazione, grado di appianamento cervicale e sulla protrusione delle membrane: nessuno di questi score è stato validato in serie successive.

Quale conduzione è opportuno offrire quando si effettua un cerchiaggio di emergenza?

La tecnica scelta dalla maggior parte degli autori è il cerchiaggio secondo Mc Donald .
Molteplici procedure sono state descritte per facilitare il posizionamento del cerchiaggio: posizione di Trendelemburg, riempimento vescicale, dislocamento delle membrane con palloncino di Foley riempito o garze, amniocentesi ed eventuale contestuale amnioriduzione, ma nessuno di questi approcci è stato valutato in studi randomizzati e la maggior parte delle procedure adottate dipendono quindi dalla preferenza dell'operatore.
L'uso dell'amniocentesi nel cerchiaggio di emergenza è proposto al fine di identificare i casi non candidabili al cerchiaggio per l'evidenza di una contaminazione microbica o di un profilo di marcatori biochimici e proteomici suggestivo di infiammazione che possono condizionare negativamente l'esito: nessuno studio randomizzato conferma l'efficacia di questo approccio.
Anche la latenza temporale da frapporre o frapposta tra diagnosi di dilatazione e posizionamento del cerchiaggio è variabile tra le varie serie pubblicate, e compresa tra poche ore e 24 ore, senza che la latenza sia mai stata studiata in modo specifico quale fattore in grado di modificare l'efficacia della procedura.
Recentemente uno studio randomizzato che ha incluso 50 pazienti ha dimostrato che l'impiego aggiuntivo e combinato di profilassi antibiotica con cefazolina e di indometacina (3 dosi di entrambe in 16 ore) migliorano la latenza al parto nei casi sottoposti a cerchiaggio (Miller 2014).

Raccomandazioni

- Proporre il cerchiaggio nelle donne con gravidanza singola, precedente parto pretermine <34 settimane e una cervice < 25 mm fra 16 e 24 settimane (IA)
- I dati attualmente disponibili non raccomandano l'uso del cerchiaggio nelle gravidanze singole con cervice < 25 mm fra 16 e 24 settimane senza un parto pretermine precedente (II D)
- Offrire un cerchiaggio elettivo fra 12 e 14 settimane alle donne con una storia di 3 o più parti pretermine o aborti tardivi (IA–IB)
- Seguire longitudinalmente con misurazioni cervicometriche le donne con uno o due precedenti parti pretermine o aborti tardivi tra 16 e 24 settimane (IIB)
- Il cerchiaggio profilattico non è indicato nelle donne con anomalie mulleriane, precedente chirurgia cervicale, o dilatazioni e curettages multipli (IB)
- Valutare il cerchiaggio addominale nelle donne con pregressa trachelectomia radicale o una storia di insufficienza cervicale con fallimento del cerchiaggio pregresso (IIC)
- Fino 24 settimane (o oltre in casi selezionati), in presenza di dilatazione cervicale < 4 cm, con o senza protrusione delle membrane oltre l'orifizio uterino esterno, in assenza di contrazioni uterine e corion-amniosite è raccomandato offrire il cerchiaggio di emergenza (II-3C)
- Non è raccomandato il bed rest, la riduzione dell'attività, la sospensione dei rapporti sessuali nel trattamento dell'insufficienza cervicale (IB)
- Né gli antibiotici né l'uso di tocolitici profilattici migliorano l'efficacia del cerchiaggio profilattico o su indicazione ecografica e pertanto non ne è raccomandato l'utilizzo (IIB)

Bibliografia

Alfirevic Z1, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL *Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD008991

Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P et al. *Final results of the cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone*. Am J Obstet Gynecol 2001;185:1106-12.

Berghella V, Prasertcharoensuk W, Cotter A, et al. *Does indomethacin prevent preterm birth in women with cervical dilatation in the second trimester?* Am J Perinatol 2009;26:13-9.

Berghella V, Keeler SM, To MS, Althuisius SM, Rust OA. *Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35:468–73.

Berghella V, Mackeen AD. *Cervical length screening with ultrasound- indicated cerclage compared with his- tory-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis*. Obstet Gynecol 2011;118:148–55.

Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. *Cerclage for short cervix on ultrasound: Meta-analysis of trials using individual patient-level data*. Obstet Gynecol 2005;106:181–9.

Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. *Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis*. Obstet Gynecol 2011;117:663–71

Berghella V, Ludmir J, Simonazzi G, Owen J. *Transvaginal cervical cerclage: evidence for perioperative management strategies.* Am J Obstet Gynecol 2013; 209 (3):181-191

Blair O, Fletcher H, Kulkarni S. *A randomized controlled trial of outpatient versus inpatient cervical cerclage*. J Obstet Gynaecol 2002;22:493-7.

Davis G, Berghella V, Talucci M, Wapner RJ. *Patients with a prior failed transvaginal cerclage: a comparison of obstetric outcomes with either transabdominal or transvaginal cerclage*. Am J Obstet Gynecol 2000;183:836

Ehsanipoor RM, Seligman NS, Berghella V. *Physical examination indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis.* Obstet Gynecol. 2015;126:125-35.

Iams JD, et al *Cevical competence as a continuum: a study of ultrasono graphic cervical length and obstetric performance* Am J Obst Gyn 1995;172:1097-103

Miller ES, Grobman WA, Fonseca L, Robinson BK. *Indomethacin and antibiotics in examination-indicated cerclage: a randomized controlled trial.* Obstet Gynecol. 2014 ;123:1311-6.

MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage *Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage*.Br J Obstet Gynaecol 1993;100:516–23.

Owen J, Hankins G, Iams JD, Berghella V, Sheffield JS, Perez-Delboy A, et al. *Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length.* Am J Obstet Gynecol 2009;201:375.e1–375.e8.

Ragab A, Mesbah Y. *To do or not to do emergency cervical cerclage (a rescue stitch) at 24-28 weeks gestation in addition to progesterone for patients coming early in labor? A prospective randomized trial for efficacy and safety*. Arch Gynecol Obstet. 2015;292:1255-60.

Vaisbuch E, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, et al. *Patients with an asymptomatic short cervix (≤15 mm) have a high rate of subclinical intraamniotic inflammation: implications for patient counseling*. Am J Obstet Gynecol 2010; 202:433.e1-8.

Visintine J, Airoldi J, Berghella V. *Indomethacin administration at the time of ultrasoundindicated cerclage: is there an association with a reduction in spontaneous preterm birth?* Am J Obstet Gynecol 2008;198:643.

Zaveri V, Aghajafari F, Amankwah K, Hannah M. *Abdominal versus vaginal cerclage after a failed transvaginal cerclage: a systematic review.* Am J Obstet Gynecol 2002;187:868–72.

PESSARIO

Il pessario è un dispositivo intravaginale non invasivo che può essere utilizzato nelle donne con cervice raccorciata precocemente (18-22 settimane). Il dispositivo agirebbe modificando l'angolo tra cervice e utero, diminuendo in questo modo sia la pressione sulla cervice, che il contatto tra le membrane e i batteri vaginali.
Esistono diversi tipi di pessario: la maggior parte degli studi più recenti ha utilizzato il pessario di Arabin (Arabin 2013).

MESSAGGIO CHIAVE

L'uso del pessario come profilassi del parto pretermine può essere promettente, ma le evidenze sono in progress.

Quale è l'efficacia del pessario, profilattico o "rescue", nella prevenzione del parto pretermine in donne a rischio di prematurità?

Sintesi delle prove

Come emerge dalla più recente revisione Cochrane del 2013 e da una revisione sistematica olandese gli studi EBM pubblicati sull'utilizzo del pessario nella prevenzione della prematurità sono molto scarsi (Abdel Aleem 2013, Liem 2013),.
Il **PECEP trial** (Pesario Cervical Para Evitar Prematuridad) effettuato in Spagna su 380 donne con cervice ≤ 25 mm tra 18 e 22 settimane, ha evidenziato che il tasso di parto pretermine è risultato inferiore nel braccio di donne trattate con pessario (6% versus 27%). L'utilizzo di tocolitici ed il ricorso a corticosteroidi è stato significativamente maggiore nel gruppo di donne alle quali non era stato applicato il pessario. Nessuna differenza invece è stata riscontrata nel tasso di mortalità neonatale (Goya 2012).
In un altro lavoro randomizzato di Hui su 108 donne cinesi con cervice <25 mm tra 20 e 24 settimane gli autori non hanno invece rilevato differenze nell'incidenza dei parti pretermine < 28, <34, <37 settimane (Hui 2013). Questo studio peraltro ha numerosi bias che ne inficiano il valore.
Diversi studi sono attualmente in corso per fare chiarezza sulla reale efficacia della metodica nella prevenzione della prematurità (Liem 2013): PECEP-RETARD trial, che include gravidanze singole, dopo un ricovero per attività contrattile pretermine fra 23 e 36 settimane (Carreras 2008), Pre PPy trial, in cui sono incluse prima della 20° settimana tutte le gravidanze singole con storia di precedente parto pretermine, (escluse gravide con cerchiaggio, con attività contrattile regolare e

dolorosa, con pPROM o dilatazione cervicale ≥ 2 cm) (Driggers 2011) e uno studio guidato da Nicolaides che include gravidanze singole e gemellari con cervice ≤ 25mm (Nicolaides 2010). Mancano invece a tutt'oggi studi randomizzati e controllati per mettere a confronto il pessario con le terapie tradizionali e cioè con il cerchiaggio e il progesterone o per verificare l'eventuale efficacia dell'associazione fra pessario e progesterone vaginale. L'unico lavoro di confronto fra le differenti terapie (cerchiaggio, progesterone vaginale, pessario), pubblicato nel 2013 da Alfirevic, non ha dimostrato differenze nell'incidenza di parti pretermine spontanei, di morbilità neonatale o di mortalità perinatale tra i tre gruppi. Lo studio peraltro è uno studio retrospettivo di coorte, gravato dai bias della retrospettività (Alfirevic 2013).

Aspetti pratici

L'inserzione del pessario avviene in modo che l'anello con diametro inferiore sia diretto verso la cervice, per circondarla completamente , mentre la parte anteriore del pessario viene spinta delicatamente verso il sacro. Il corretto posizionamento viene verificato con visita o ecografia transvaginale con la tecnica suggerita da Maria Goya e coll. (sonda inserita nel pessario fino a lambire il labbro anteriore della cervice) (Goya 2011).
Le controindicazioni all'inserzione del pessario sono: sospetto di corionamniosite, anomalia fetale letale, membrane che protrudono al di fuori della cervice, contrazioni regolari e dolorose.
Il pessario va rimosso intorno alla 37^ settimana o nel caso in cui la paziente si metta in travaglio.
In caso di PPROM, il pessario può rimanere in sede se la diagnosi di corionamniosite è stata esclusa e se non vi sono contrazioni uterine (Goya 2012).

Raccomandazioni

- In attesa di evidenze concordanti l'uso del pessario profilattico dovrebbe rientrare in protocolli di ricerca

Bibliografia

Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. *Cervical pessary for preventing preterm birth, Review* Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31; issue 5 Art. No.: CD007873.

Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E et al. *Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix.* Ultrasound Obstet Gynecol 2013;41: 146–151.

Arabin B and Alfirevic Z *Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past,present and future* Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 42: 390–399.

Carreras E. *Prevention of preterm birth using cervical pessary in pregnant women after threatened preterm labor (PECEP-RETARD trial)* . Ongoing study dal 2008 http://clinicaltrials.gov/show/NCT01242384

Driggers R.W. *Preventing Preterm Birth With a Pessary PrePPy trial.* Ongoing study dal 2011 http://clinicaltrials.gov/show/NCT01380158

Goya M, Pratcorona L, Higueras T et al. *Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary.* Ultrasound Obstet Gynecol 2011; **38**: 205–209.

Goya M, Pratcorona L, Merced C et al. *Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial.* Lancet 2012; **379**: 1800–1806.

Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. *Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24weeks: a randomized controlled trial.* Am J Perinatol 2013; 30: 283–288.

Liem SM, van Pampus MG, Mol BW, Bekedam DJ. *Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review.* Obstet Gynecol Int 2013; 2013: 576723.

Nicolaides K. *Randomised study of pessary vs standard management in women with increased chance of premature birth* ongoing study dal 2010 http://www.controlled-trials.com/ ISRCTN01096902.

PPROM

La pPROM si associa al 40% dei parti pretermine, ha una eziopatogenesi multifattoriale con netta prevalenza dell'infezione e dell'infiammazione soprattutto ad epoche gestazionali precoci. Si documenta una infezione intraamniotica nel 15-25% delle pPROM e una corionamniosite nel 15-20% delle donne nel postpartum: l'incidenza di infezioni è tanto maggiore quanto più è precoce la rottura delle membrane. La presenza di corioamniosite peggiora la prognosi sia neonatale che materna.

MESSAGGI CHIAVE

La gestione della pPROM non coincide con la gestione della minaccia di parto pretermine.

L'eziologia del parto pretermine è multifattoriale, mentre nella pPROM è prevalentemente infettiva.

L'utilizzo degli antibiotici nella PPROM ha una rilevanza sostanziale nel migliorare gli esiti.

Il timing del parto è strettamente correlato all'epoca gestazionale e alle condizioni cliniche.

Fattori di rischio. Una positività anamnestica positiva per pPROM è il maggiore fattore di rischio per pPROM o parto pretermine in gravidanze successive e il rischio è del 13.5% vs 4.1% nelle donne senza positività anamnestica (RR 3.3). Il Rischio Relativo è molto maggiore (RR > 10) se la precedente pPROM è avvenuta prima della 28^ settimana. Il principale fattore di rischio attuale è la presenza di un'infezione intraamniotica. Donne con infezione intrauterina partoriscono prima rispetto a donne senza infezione e i neonati con sepsi hanno una mortalità 4 volte maggiore rispetto a quelli non infetti. Sono segnalati anche fattori di rischio genetici, soprattutto in donne afro-americane (Romero 2010). Altri fattori di rischio per pPROM sono gli stessi del parto pretermine.

Complicanze materne e neonatali correlate alla pPROM.

Nel 50 % dei casi il parto avviene entro una settimana dalla rottura delle membrane, mentre nell'altra metà il periodo di latenza è tanto maggiore quanto inferiore è l'epoca gestazionale alla rottura (Melamed 2009).

Il distacco di placenta complica dal 2 al 5% dei casi (Ananth 2004).

I rischi per il neonato sono ascrivibili alla prematurità. Le tre principali cause di morte neonatale associate a pPROM sono: prematurità, sepsi e ipoplasia polmonare. La presenza nella pPROM di

fattori infettivi ed infiammatori fanno aumentare anche il rischio di danno della sostanza bianca e di gravi esiti neurologici per il neonato (Melamed 2009).

Qual'e' l'accuratezza diagnostica dei test utilizzati per la diagnosi di pPROM?

Molteplici tests possono essere utilizzati per confermare o escludere la diagnosi di pPROM:

TEST DIAGNOSTICI CLASSICI

- Il **test alla nitrazina**: generalmente il pH vaginale è compreso tra 4.5 e 6. In presenza di liquido amniotico il pH diventa superiore a 7. Il test alla nitrazina valuta il pH vaginale tramite prelievo sterile dal fornice vaginale posteriore e applicazione del campione su cartina alla nitrazina.

Falsi positivi in presenza di sangue, liquido seminale, antisettici alcalini, cervico-vaginiti o urine alcaline. Falsi negativi in caso di rottura prolungata delle membrane.

SENSIBILITÀ 89%, FP 17% , FN 9% ACCURATEZZA 90%

- **Ferning test: :** valuta la capacita' di cristallizzazione del liquido amniotico per elevato contenuto di sali (sodio cloride) e proteine. Si esegue un prelievo sterile dal fornice posteriore, strisciato su vetrino e lasciato seccare all'aria per almeno 10 minuti. Falsi positivi per contaminazione con muco cervicale, sperma, impronte digitali e cristalli nelle urine. Falsi negativi per contaminazione con sangue e meconio o non adeguata preparazione del vetrino

SENSIBILITA' 88-96% FP 6% FN 13% ACCURATEZZA 91-96%

TEST DIAGNOSTICI BIOCHIMICI

- **Placental alpha microglobulin test (AmniSure)**: l'alfa-microglobulina-1 è una glicoproteina placentare abbondantemente presente nel liquido amniotico (2.000-25.000 ng/ml) e riscontrabile, seppur in concentrazioni molto minori, nel sangue materno (5-25 ng/ml) e nelle secrezioni cervico-vaginali (0,05-0,2 ng/ml) in assenza di rottura delle membrane. Questa differenza di concentrazione tra liquido amniotico e secrezioni cervico-vaginali rende la PAMG-1 un buon marker per la diagnosi di pPROM. E' un test di facile esecuzione, rapido (5-10 minuti) e poco invasivo (non richiede un esame speculare). Può essere usato ad ogni epoca gestazionale (11-42 settimane) e il risultato non viene influenzato dalla presenza di sperma, urine, sangue o infezioni vaginali.

SPECIFICITÀ 100% SENSIBILITÀ 98.9%. VPP 100% VPN 99%

- **Insulin-like growth factor binding protein-1 (PROM test):** la concentrazione di IGFBP-1 è elevata nel liquido amniotico, quindi trovare IGFBP-1 in un campione vaginale indica la rottura delle membrane. Nel 1° trimestre l'IGFBP-1 è presente a basse concentrazioni nel liquido amniotico e nel siero materno; col proseguire della gestazione le sue concentrazioni aumentano rapidamente. Alla fine del 3° trimestre è fra i maggiori costituenti del liquido amniotico, dove raggiunge concentrazioni da 100 a 1000 volte maggiori rispetto a quelle del siero materno. Il test per l'identificazione nel secreto cervicale della IGFBP-1 (Actim^{TM} PROM test) è un test rapido e di facile impiego, capace di individuare mediante uno specifico anticorpo monoclonale la presenza della forma non altamente fosforilata dell'IGFBP-1 (IGFBP-1 $\geq$ 10 μg/L: test positivo). Il risultato del test non è modificato dalla presenza nel secreto cervico-vaginale di urine o liquido seminale, in quanto questi contengono bassi livelli di IGFBP-1, è modificato dalla presenza di sangue.

SPECIFICITÀ 92% SENSIBILITÀ 100%. VPP 84% VPN 100%

- **diagnostic panty-liner with polymer-embedded strip**: questo recente test permette di verificare la rottura delle membrane posizionando a contatto con i genitali un panno con striscia indicatrice, che vira se è presente liquido amniotico. Non ci sono attualmente studi sulla sua efficacia in termini di valore predittivo.

Nei casi che rimangono dubbi specie nelle settimane più basse l'amnioinfusione transaddominale di colorante (indaco carminio, blue Evans, fluoresceina) può essere usata come test di conferma. Il Blu di metilene non può invece essere usato perche' causa meta-emoglobinemia fetale.

Quale è il management iniziale, una volta confermata la diagnosi di pprom?

In tutte le pazienti con quadro di pPROM è opportuno valutare la probabilità di parto, il benessere fetale, la presenza di un'infezione materna/fetale.

A tale scopo è utile effettuare all'ingresso:

- ecografia transaddominale per valutare:
  - ✓ quantità di liquido amniotico e presenza di oligoidramnios (falda massima verticale di liquido amniotico libera da cordone ombelicale inferiore a 2x2 cm o AFI <5);
  - ✓ presentazione fetale;
  - ✓ inserzione placentare;
  - ✓ biometria fetale;
  - ✓ stima del peso fetale;
  - ✓ presenza di malformazioni fetali gravi;

- valutazione ecografica della lunghezza della cervice uterina con sonda TV
- ricerca di germi tramite tampone a livello cervico-vaginale, ricerca di Streptococco B emolitico tramite tampone vagino-rettale, urinocoltura;
- controllo del benessere fetale tramite tracciato cardiotocografico dalla 24 settimana per valutare eventuali segni di compressione funicolare e di corionamniosite e registrare la presenza di attività contrattile ;
- esami ematochimici.

Gli studi effettuati per verificare l'utilità della cervicometria dopo pPROM mostrano che in presenza di lunghezze cervicali maggiori si ha un maggior tempo di latenza prima del parto (Tsoi 2004). La lunghezza cervicale correla anche con il rischio di infezione endoamniotica (Joon 2007). L'indice di liquido amniotico (AFI) iniziale correla con la latenza al parto e con maggior incidenza di RDS. L'AFI invece non correla con il rischio di corionamniosite (Mercer 2006)

Il management dopo la conferma diagnostica dipende dall'epoca gestazionale.

Mentre un trattamento conservativo non porta apparenti benefici al neonato in caso di rottura di membrane > 34 settimane, questi devono essere valutati per un neonato di età gestazionale più precoce, operando un attento bilancio tra prolungamento della gravidanza e vanificazione dei benefici dell'attesa per comparsa di corioamniosite.

Quale ruolo per l'amniocentesi?

L'amniocentesi permette di valutare la presenza di germi nel liquido amniotico, evento atteso nel 36% delle donne con pPROM. Se la coltura è positiva è maggiore il rischio per il feto di sepsi neonatale, RDS, danno polmonare cronico, emorragia cerebrale, leucomalacia periventricolare e paralisi cerebrale. L'amniocentesi può individuare una infezione subclinica, o la presenza di altri marcatori infiammatori, prima che la gravida manifesti segni di corionamniosite e prima che si instauri la sepsi fetale, permettendo interventi appropriati, come la somministrazione di antibiotici o l'interruzione della gravidanza e il parto. Tuttavia le informazioni ottenute potrebbero portare i clinici ad abbreviare la latenza al parto senza che ci sia un'evidenza certa di beneficio da questo intervento. Una recente revisione Cochrane (Sharp 2014) riporta un unico studio randomizzato su 47 pazienti in cui non è evidenziato alcun beneficio per gli esiti perinatali dall'uso dell'amniocentesi.

Quale ruolo per i tests microbiologici e l'urinocoltura?

La presenza di una infezione delle vie urinarie aumenta i rischi infettivi sia materni che fetali e, se non trattata, può trasformarsi in pielonefrite in una percentuale elevata di casi: è pertanto necessario eseguire una urinocoltura in tutte le gravide con diagnosi di pPROM e trattare i casi positivi con antibiotici mirati.

Non è dimostrato che la pratica clinica di effettuare in modo seriato tamponi cervico-vaginali e il tampone rettale per la ricerca dello streptococco Beta emolitico sia di beneficio nel predire la presenza di infezioni intraamniotiche. Peraltro l'assenza di germi patogeni identifica feti che sono a minor rischio di infezione e per i quali il management conservativo può essere scelto con maggior sicurezza.

Quali test per monitorare il rischio infettivo?

L'osservazione clinica delle pazienti con quadro di pPROM è volta a cogliere i segni di corionamniosite e a confermare il benessere materno e fetale. Non vi sono evidenze su quale sia la corretta scadenza dei test da effettuare e quale preferire (Carlan 1993).

I criteri diagnostici per corionamniosite sono febbre e tachicardia materna, leucocitosi, ipercontrattilità uterina, secrezioni vaginali anomale e tachicardia fetale.

E' ragionevole sottoporre la paziente a:

- controllo della temperatura corporea e delle frequenza cardiaca materna ogni 4-8 ore
- emocromo, significativo GB > 18 .000
- PCR : specificità nella diagnosi di corionamniosite: 38 - 55%, sensibilità bassa per l'identificazione dell'infezione intrauterina
- monitoraggio cardiotocografico
- ecografia ostetrica per profilo biofisico fetale (Caroll 1995)

E' raccomandato l'utilizzo profilattico degli antibiotici ?

Una metanalisi Cochrane conclude che la somministrazione di antibiotici a largo spettro prolunga la gravidanza, riduce il rischio di infezioni sia per la donna che per il feto e riduce la morbilità fetale correlata con la prematurità (Kenyon 2013). Per quanto riguarda la scelta del farmaco da utilizzare differenti antibiotici e differenti associazioni si sono dimostrati ugualmente utili nel ridurre i rischi infettivi. E' opportuno, in caso di management conservativo, che la terapia venga prolungata per 7-10 giorni e che i dosaggi siano elevati. L'associazione di antibiotici più frequentemente riportata è quella di ampicillina associata a macrolide, con efficacia paragonabile tra eritromicina e

azitromicina. La più recente linea guida del NICE (2015) suggerisce che è sufficiente la sola eritromicina. Si raccomanda di non utilizzare l'associazione fra amoxocillina ed acido clavulanico perchè questo farmaco aumenta il rischio di enterite necrotizzante nel neonato (RR 4.72). L'eritromicina ha il vantaggio di passare poco la placenta minimizzando i rischi di esposizione del feto all'antibiotico, di essere efficace sul micoplasma che è implicato nei primi stadi della corioamniosite, di essere efficace sullo streptococco B emolitico (ACOG 2011).

Quale ruolo per l'utilizzo antenatale dei corticosteroidi?

L'utilizzo di un singolo corso di corticosteroidi fra 24 e 34 settimane in caso di pPROM riduce in maniera significativa l'incidenza di mortalità neonatale, RDS, emorragie intraventricolari ed enterite necrotizzante e non si associa ad un aumentato rischio di infezioni materno-neonatali (Roberts 2010). Non ci sono evidenze che possa essere utile somministrare i corticosteroidi prima dell'epoca di vitalità del feto. Non ci sono sufficienti evidenze sui vantaggi di una dose ripetuta (ACOG 2013). Si può considerare la somministrazione di una ulteriore dose se il primo corso di corticosteroidi è stato fatto in precedenza a membrane integre e sopraggiunge la PROM, se è stato eseguito prima di 26 settimane o a più di 2 settimane di distanza e il parto è imminente.

Quale ruolo per l'utilizzo profilattico o terapeutico dei tocolitici?

L'utilizzo della tocolisi, sia terapeutica che profilattica, in caso di pPROM non è raccomandata perchè dai dati della letteratura il suo impiego non migliora l'esito perinatale (Mackeen 2011). Il suo uso profilattico si associa ad un prolungamento del periodo di latenza ma anche ad un aumentato rischio di corionamniosite. In presenza di attività contrattile e pPROM la tocolisi terapeutica non aumenta il tempo di latenza e non migliora l'outcome neonatale.

Quale ruolo per l'utilizzo del solfato di magnesio?

Almeno tre trials controllati e randomizzati hanno dimostrato che l'uso del solfato di magnesio per la neuroprotezione dei feti prima della 32^ settimana riduce il rischio di paralisi cerebrale nei sopravvissuti e una recente metanalisi Cochrane lo conferma (Doyle 2009). Quale sia il trattamento ottimale è ancora da chiarire, in quanto nei differenti lavori pubblicati sono stati utilizzati differenti regimi terapeutici; in ogni caso nelle pazienti con pPROM < 32w se il parto è imminente il trattamento con solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale è altamente raccomandabile.

Quale ruolo per l'amnioinfusione transaddominale nella prevenzione della ipoplasia polmonare?

L'amnioinfusione seriata nel II trimestre è una procedura utilizzata nel tentativo di aumentare il liquido amniotico, ridurre l'ipoplasia polmonare, prolungare la gravidanza e migliorare gli esiti neonatali. I dati derivano perlopiù da studi prospettici non randomizzati o retrospettivi. Sono state pubblicate tre recenti metanalisi, due delle quali riportano un miglioramento della mortalità dopo amnioinfusione (Hofmeyer GJ Cochrane 2011, Porat S AJOG 2012) , mentre la revisione Cochrane (Van Teeffelen 2013) non identifica nessuno studio randomizzato focalizzato alla gestione della PROM prima della 26 settimane.

L'utilità dell'amnioinfusione in epoca di non vitalità del feto non è stata validata da studi randomizzati e può essere utilizzata solo in un ambito di sperimentazione clinica, previo consenso informato della paziente. Due studi clinici multicentrici randomizzati europei (AMIPROM e PROMEXIL III) sono attualmente in corso su questa condizione clinica.

Quale ruolo per la colla di fibrina?

Non si raccomanda l'utilizzo di iniezioni transvaginali o transaddominali a base di fibrina in caso di pPROM, in quanto gli studi a disposizione sono attualmente molto pochi e relativi a un basso numero di casi trattati (Sciscione 2001).

Quale è il più corretto management in caso di pPROM in pazienti con infezione da herpes simplex o HIV?

La letteratura riguardante il management conservativo in caso di pPROM e presenza di infezione attiva materna da HSV è limitata a pochi case reports: in ogni caso è raccomandata la terapia con acyclovir e, in caso di travaglio, il parto deve essere per via laparotomica, onde evitare il rischio di trasmissione verticale dell'infezione al feto. Anche il management migliore in presenza di pPROM in gravide con HIV è alquanto incerto, data la scarsità di casi descritti. Il rischio di trasmissione verticale al feto è molto basso o nullo se la paziente riceve una adeguata terapia antiretrovirale antepartum e intrapartum, ha una carica virale bassa e il parto avviene mediante taglio cesareo. Una recente serie prospettica riporta l'esperienza di 218 parti pretermine dopo rottura delle membrane gestiti secondo la pratica standard, che includeva la terapia combinata antiretrovirale, la terapia antibiotica, l'uso dei corticosteroidi e l'ammissione al parto vaginale in cui la durata della PROM non era un fattore di rischio di trasmissione verticale (Cotter 2012).

Quale management in pazienti con pPROM e cerchiaggio cervicale?

Lasciare in sede il cerchiaggio dopo la rottura pretermine delle membrane può favorire il ristagno e la moltiplicazione di agenti patogeni nell'ambiente endouterino, esponendo sia la madre che il feto ad aumentato rischio infettivo. In epoche gestazionali precoci potrebbe essere lasciato in sede per 48 ore, durante la profilassi con betametasone e mantenendo la copertura antibiotica ad ampio spettro. E' stato pertanto proposto un algoritmo di gestione in base all' età gestazionale: rimozione immediata sotto le 23 e sopra le 32w; rimozione dopo profilassi con corticosteroide fra 23 e 31.6w (Giraldo Isaza 2011). Un recente studio randomizzato che ha incluso 58 pazienti e che è stato concluso per futilità non ha dimostrato alcuna differenza tra i due management, inclusi prolungamento della latenza, infezione, esiti compositi neonatali, suggerendo l'inutilità di mantenere in sede il cerchiaggio (Galyean 2014).

Quale è il ruolo della cardiotocografia per migliorare l'outcome in caso di pPROM?

Non vi sono evidenze su quale sia il miglior approccio per monitorare il feto durante il periodo di latenza, un unico studio ha confrontato monitoraggio in continua e la cardiotocografia quotidiana nella prevenzione della sofferenza e/o morte fetale legata alla compressione funicolare e non ha evidenziato alcuna differenza (Davis 2008). La tachicardia può essere un segnale di infezione fetale, con una percentuale di falsi positivi del 3%, ma la sensibilità di questo indicatore è bassa (Garite 1982).

Le pazienti con pPROM possono essere monitorate a casa?

Una revisione Cochrane sull'argomento (Abou 2014) ha incluso solo 2 trials di modeste dimensioni e ha concluso che lo scarso campione (166 casi) non permette di trarre conclusioni significative, sebbene non ci fossero differenze negli esiti tra i due gruppi. In caso di pPROM in epoca di vitalità del feto è considerato preferibile il regime di ricovero. Le condizioni permittenti per una gestione domiciliare includono: compliance e vicinanza all'ospedale, presentazione cefalica, assenza di contrazioni, infezioni, oligoidramnios. La latenza al parto dopo pPROM tuttavia è in larga parte imprevedibile.

Quando la rottura delle membrane avviene in epoca molto precoce e pre-vitalità è raccomandabile un breve ricovero di 48 ore per inquadrare la situazione clinica e per escludere la presenza di gravi rischi infettivi e, di seguito, è opportuno dimettere la donna indicando il controllo a domicilio della temperatura corporea e l'attenzione agli altri indici che indichino la necessità di un ricovero

immediato (sanguinamento vaginale, presenza di attività contrattile, netta riduzione dei movimenti fetali).

Quando è il momento più appropriato per far nascere il bambino in caso di pPROM?

In assenza di complicanze che impongono un rapido espletamento del parto (alterazioni gravi della CTG, corioamniosite clinica, distacco di placenta) l'epoca gestazionale è il fattore più importante per valutare rischi e benefici materno-fetali di un management conservativo rispetto alla scelta di interrompere la gravidanza. Si indicano differenti modalità di approccio clinico a seconda che la pPROM sia "remote from term" (23-33.6w) o "near term" (34-36.6w).

- **"pPROM remote from term" (23-33.6w)**

  Fra 23 e 31.6 w è indicato un management conservativo monitorando il rischio infettivo, il benessere fetale, la crescita fetale, mentre fra 32 e 33.6w se si ha a disposizione un test che comprovi la maturità polmonare è ragionevole concludere la gravidanza. Se non vi è sufficiente liquido amniotico per effettuare il test o vi è un test negativo è indicata una conduzione conservativa per la profilassi con corticosteroidi e concomitante terapia antibiotica. L'uso contemporaneo di corticosteroidi e antibiotici ha cambiato l'esito di queste gravidanze riducendo la mortalità di 7 volte (1.3 vs 8.3%), dimezzando la percentuale di RDS (18.4 vs 43.6%), senza aumentare i rischi infettivi (3 vs 5%) (Roberts 2010)

  La terapia con solfato di magnesio data alle madri prima di un parto prematuro si è dimostrato migliorare la probabilità di sopravvivenza senza paralisi cerebrali. I risultati in presenza di pPROM non sono stati riportati separatamente in nessuno studio, ma hanno rappresentato circa il 90% della popolazione nello studio più numeroso (Rouse 2008).

- **" pPROM near term" (34-36.6w)**

  Per le pazienti che hanno superato le 34 settimane dopo 24 ore dalla pPROM la conduzione di attesa non sembrerebbe trovare vantaggio feto/neonatale. La revisione Cochrane afferma che vi è un'evidenza insufficiente per guidare la pratica clinica sui benefici e rischi di un parto immediato rispetto ad una conduzione di attesa (Buchanan 2010). Su questo argomento sono peraltro in corso tre studi clinici controllati. Lo studio PROMEXIL-2 trial, pubblicato recentemente, avrebbe dimostrato che l'induzione del travaglio rispetto al management d'attesa non riduce il rischio di sepsi neonatale, ma aumenta in modo significativo il rischio di corionamniosite clinica nella madre (Van der Ham 2012)

L'oligoamnios severo o l'anidramnios è una indicazione per il parto in una paziente con pPROM fra 26 e 34 settimane quando c'è stabilità clinica?

In presenza di stabilità clinica e di CTG rassicurante fra 26 e 34 settimane l'oligoanidramnios non è una indicazione al parto.

Deve essere fatta una amnioinfusione durante il travaglio?

Non c'è evidenza per raccomandare l'amnioinfusione in travaglio in caso di pPROM. L'unico lavoro randomizzato e controllato pubblicato in letteratura riguarda 66 casi di pPROM fra 26 e 35 settimane e i risultati non mostrano differenze significative fra il gruppo sottoposto ad amnioinfusione e il gruppo di controllo né per l'incidenza di taglio cesareo né per la percentuale di Apgar basso o morte neonatale (Nageotte 1985)

E' differente il management delle pazienti in caso di pPROM prima della vitalità del feto ?

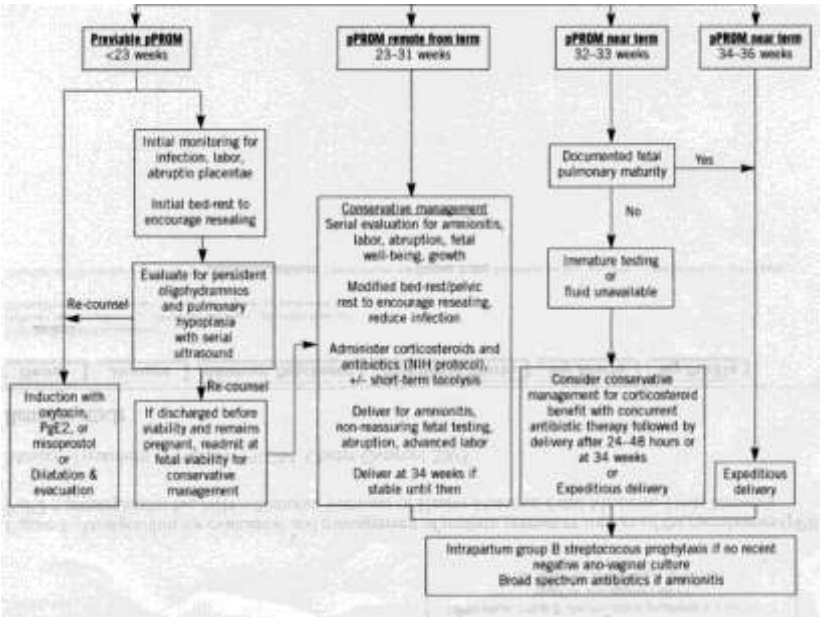
- **"previable pPROM" (14-22.6w).**

  L'incidenza di pPROM molto precoce è stimata essere intorno a 4 casi ogni 1000 gravidanze (0.37%). Talvolta ci sono difficoltà nella corretta diagnosi in quanto ci può essere una sovrapposizione con l'oligoamnios da malformazioni fetali.

  Ad epoche gestazionali così precoci è attesa l'interruzione spontanea della gravidanza entro una settimana nel 30-40% dei casi, specie quando l'eziologia è infettiva, ma il tempo di latenza può arrivare oltre le cinque settimane nel 60-70% delle pazienti. La probabilità di sopravvivenza varia dal 15 al 50% ed è correlata alla durata della latenza e alla quantità di liquido amniotico residuo, il rischio di corioamniosite è intorno al 30% (DeCherney 2013). La pPROM che insorge dopo amniocentesi per diagnosi prenatale ha generalmente un esito più favorevole.

  In epoca di non vitalità del feto, la paziente può richiedere l'applicazione della legge 194. Devono essere discussi con la coppia i rischi anche materni vs i benefici di un management conservativo e l'informazione sulla prognosi neonatale, data insieme dal ginecologo e dal neonatologo, deve far riferimento alla casistica locale. La scelta per un management conservativo spetta alla coppia e deve pertanto essere dato loro un tempo sufficiente per prendere una decisione così complessa e può essere opportuno offrire un supporto psicologico.

FLOW CHART



Mercer 2003

Raccomandazioni

- Minimizzare i rischi infettivi (IA):
  - Evitare la visita digitale se non in travaglio e utilizzare uno speculum sterile
  - Somministrare antibiotici a largo spettro per almeno 7 gg < 34 w
  - Effettuare profilassi GBS al parto
- Somministrare un singolo corso di corticosteroidi fra 24 e 34 settimane (IA)
- Infondere magnesio solfato < 32w come neuroprotezione fetale se parto imminente (IA)
- Effettuare un management conservativo < 33.6 w in assenza di controindicazioni materno fetali (IA)
- In caso di PPROM > 34 settimane l'opzione di una conduzione d'attesa deve essere discussa con la donna (I B)
- Non ci sono evidenze < 24 settimane su quale sia la conduzione più appropriata (III C)
- Non utilizzare la tocolisi terapeutica in caso di PPROM perchè non migliora l'outcome neonatale e aumenta i rischi infettivi per la madre (IB)

Bibliografia

Abou El Senoun G, Dowswell T, Mousa HA *Planned home versus hospital care for preterm prelabour rupture of the membranes (PPROM) prior to 37 weeks' gestation*. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 14;4:CD008053.

American College of Obstetricians and Gnecologists. *Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns.* Committee Opinion No. 485.Obstet Gynecol 2011;117:1019–27.

Ananth CV et al. *Preterm premature rupture of membranes, intramniotic infection and oligohydramnios: risk factors for placental abruption* Obstet Gynecol 2004;104:71-77

Buchanan SL, Crowther CA, Levett KM et al. *Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome.* Cochrane Database Syst Rev. 2010

Carlan SJ, O'BrienWF, Parsons MT, Lense JJ. *Preterm premature rupture of membranes: a randomized study of home versus hospital management*. Obstet Gynecol 1993;81:61–4.

Carroll SG, Papiaoannou S, Nicolaides KH. *Assessment of fetal activity and amniotic fluid volume in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabor amniorhexis*. Am J Obstet Gynecol 1995;172:1427–35

Cotter AM, Brookfield KF, Duthely LM et al. *Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy*. Am J Obstet Gynecol 2012; 207(6): 482

DeCherney A. *Current Diagnosis & Treatment* : *Obstetrics & Gynecology*. 2013, New York: McGraw-Hill Medical. pp. Chapter 14: Late Pregnancy Complication, section: premature rupture of membranes.

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. *Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1.

Galyean A, Garite TJ, Maurel K et al. *Removal versus retention of cerclage in preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial*. Am J Obstet Gynecol 2014; 211 (4): 399

Garite,TJ, Freeman,R.K. *Chorioamnionitis in the preterm gestation*. Obstet and Gynecol 1982; 59: 539-545

Giraldo Isaza MA and Berghella V *Cervical cerclage and preterm PROM* Clin Obstet Gynecol. 2011 Jun;54(2):313-20

Joon Seok Hong et al *Cervical length and the risk of microbial invasion of the amniotic cavity in women preterm premature rupture of membranes* J Korean Med Shi 2007;22: 713-17

Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. *Antibiotics for preterm rupture of membranes*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8.

Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Grimes-Dennis J et al. *Tocolytics for preterm premature rupture of membranes.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10

Melamed N et al. *Factors affecting the duration of latency period in preterm premature rupture of membranes* J Mat Fetal neonatal Med 2009;22:1051-56

Mercer BM. *Preterm premature rupture of the membranes*. Obstet Gynecol 2003;101:178–93.

Mercer B *The NICHD-MFMU antibiotic treatmente of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome* Am J Obstet Gynecol 2006;194:438-45

Nageotte MP, Freedman RK, GariteTJ, DorchesterW. *Prophylactic intrapartum amnioinfusion in patients with preterm premature rrupture of membranes*. Am J Obstet Gynecol 1985;153:557–62.

Roberts D, Dalziel SR *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturity for woment at risk of preterm birth* Cochrane Review 2010 Issue 9

Romero R et al *A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes* Am J Obst Gyn 2010;203:361

Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E et al. *A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy.* Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. N Engl J Med 2008;359:895–905.

Sciscione AC, Manley JS, Pollock M et al. *Intracervical fibrin sealants: a potential treatment for early preterm premature rupture of the membranes*. Am J Obstet Gynecol 2001;184:368–73.

Sharp GC, Stock SJ, Norman JE *Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes*. The Cochrane database of systematic reviews 10: CD010209, October 2014

Tsoi E, Fuchs I,Henrich W et al. *Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabor ammniorrehexis* Ultrasound J Obstet Gynecol 2004;24:350-53

Van der Ham DP et al *Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial (PPROMEXIL TRIAL)* PLoS Medicine 2012;9(4):e1001208.

Van Teeffelen S, Pajkrt E, Willekes C et al. *Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks.* Cochrane Database Syst Rev. 2013 Aug 3;8:CD009952.

TRASPORTO IN UTERO (STAM)

Il Servizio di Trasporto Assistito Materno (STAM) prevede il trasferimento in gravidanza della paziente ad un ospedale di livello appropriato e ha l'obiettivo di garantire un'assistenza adeguata alla donna e/o al neonato.

Messaggio chiave

Il trasporto materno in strutture che forniscono il livello appropriato di cure specialistiche in caso di grave prematurità è un intervento che riduce la mortalità e morbilità perinatale.

Qual'è l'efficacia del trasporto in utero (STAM) ad ospedali qualificati nel migliorare gli esiti neonatali?

Gli unici due interventi di dimostrata efficacia nel ridurre la mortalità perinatale nei neonati altamente pretermine sono la somministrazione antenatale degli steroidi e il trasporto in utero in strutture sanitarie di livello adeguato (Roberts 2006, Chien 2001). I nati al di fuori di strutture dotate di postazioni dedicate per le cure intensive neonatali hanno un rischio aumentato di sviluppare complicanze neonatali maggiori, fra cui difetti di neurosviluppo, probabilmente per l'assistenza rianimatoria subottimale o l'accesso limitato ai servizi specialistici (Lui 2006). Gli esiti di neonati che richiedono cure intensive sono migliori se trasferiti in utero piuttosto che in epoca neonatale, specialmente per i nati < 30° settimana (Shlossman 1997, Doyle 1997, Leek 2003, Chung 2011). I neonati trasferiti (out-born) sono a maggior rischio di morte (OR 1.7), emorragia intracranica di III e IV grado (OR 2.2), pervietà del dotto arterioso (OR 1.6), distress respiratorio (OR 4.8) infezioni nosocomiali (OR 2.5) (Towers 2000, Chien 2001, Lorch 2012).

La realizzazione di una rete di trasporto perinatale consente di ridurre alcune cause di "substandard care" descritte in report internazionali, quali la non adeguata comunicazione tra i professionisti, l'incapacità di apprezzare la gravità di una condizione clinica, la non ottimale distribuzione delle risorse assistenziali e la presenza di barriere logistiche per l'accesso alle strutture di cura di livello appropriato (RCOG 2004).

In una raccomandazione del Ministero della Salute del 2010 (num. 11/2010; 13/01/2011) è riportato che "le Regioni, nell'ambito degli interventi di programmazione attuano i modelli operativi ritenuti più rispondenti ai bisogni della propria realtà territoriale per assicurare l'attivazione rapida e la verifica dell'accettazione da parte delle strutture, anche tramite percorsi dedicati. Il trasporto assistito materno o in utero rappresenta la modalità di trasferimento più sicura che deve seguire protocolli per la gravidanza a rischio che deve essere trasferita in strutture di II e III livello."

Lo STAM deve essere realizzato sulla base di un collegamento funzionale tra strutture territoriali e strutture di ricovero collegate in rete tra loro e con le reti regionali dell'emergenza-urgenza sanitaria territoriale (es. Servizio 118). Per realizzarlo è necessario un attento screening delle gravidanze a rischio e, quando possibile, il trasporto materno deve essere programmato e prevedere il collegamento continuo tra struttura inviante e ricevente. Anche con l'utilizzo dello STAM un certo numero di trasferimenti neonatali è inevitabile come i trasporti per accertamenti diagnostici o i trasporti interterziari. Tali evenienze dovrebbero essere monitorate.

Tutti i sanitari implicati nelle cure perinatali dovrebbero essere familiari con i meccanismi necessari per iniziare il processo del trasporto e verificare l'accessibilità dello stesso e la possibilità dell'istituto ricevente di fornire le cure necessarie. Le indicazioni per il trasporto materno possono essere materne, fetali o di entrambi.

Le principali controindicazioni includono:

- Instabilità delle condizioni materne
- Instabilità o possibilità di rapido deterioramento delle condizioni fetali
- Parto imminente

Durante il trasporto interospedaliero deve essere mantenuto un continuum di cure con adeguato livello di assistenza. La responsabilità della cura materna è dell'Istituto che trasferisce. Le condizioni sia materne che fetali devono essere monitorate e la valutazione deve includere l'attività contrattile uterina, i parametri vitali materni, il battito cardiaco fetale. Un network di trasporto deve prevedere un trasporto inverso, quando la donna o il neonato , dopo avere ricevuto le cure intensive o specialistiche nell'istituto di riferimento, fanno ritorno all'ospedale inviante per continuare la cura se o dopo che il problema che ha richiesto il trasporto si è risolto.

Lo STAM dovrebbe prevedere anche l'utilizzo di un sistema informatico in grado di supportare i flussi di richiesta, verifica e conferma necessari ad abilitare i processi di trasferimento dei pazienti all'interno di una rete interospedaliera. Questo favorisce la collaborazione e la comunicazione tra i centri, permette di avere un quadro preciso di casi clinici gestiti in ospedali diversi e di verificare l'adeguatezza dell'assistenza, consente di attuare il follow-up del caso clinico e favorisce il processo di formazione permanente. L'introduzione di una scheda dati specifica per il trasporto rende possibile l'attuazione di studi clinici e la valutazione del funzionamento dei programmi di trasporto.

Raccomandazioni

- E' opportuno organizzare un trasporto STAM su tutto l'ambito nazionale per ridurre la mortalità e morbilità neonatale (IA)
- Per garantire l'efficacia dello STAM è necessaria una rete di assistenza attiva 24 ore su 24 (BPC)
- E' opportuno sviluppare protocolli clinici e organizzativi specifici per le differenti situazioni cliniche (BPC)

Tabella 1. Principi per una buona rete di trasporto

Principi	Strumenti
Comunicazione tra i professionisti	Database elettronico, strumenti informatici, scheda di raccolta dati
Disponibilità del sistema di trasporto H 24	Collegamento con i servizi territoriali di emergenza (ambulanza o elicottero)
Protocolli del trasporto	Linee guida condivise tra le diverse strutture/ospedali
Conoscenza del sistema di trasporto	Riunioni e audit dei casi nella rete di trasporto
Continuum di cure	Adeguato livello di assitenza mantenuto durante il trasporto; stretto monitoraggio dei parametri e delle condizioni cliniche materne e fetali
Trasporto di ritorno alla struttura inviante quando il problema è risolto	Ottimale distribuzione delle risorse sanitarie

Bibliografia

Chien LY, Whyte R, Aziz K et al. *Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers.* Obstet Gynecol. 2001 Aug;98(2):247-52.

Chung JH, Phibbs CS, Boscardin WJ et al. *Examining the effect of hospital-level factors on mortality of very low birth weight infants using multilevel modeling*. J Perinatol 2011;31:770–775

Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. *Why Mothers Die 2000–2002: The Sixth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Death in the United Kingdom.* London: RCOG Press, 2004.

Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A et al. *The benefit of preterm birth at tertiary care centers is related to gestational age*. Am J Obstet Gynecol 2003;188:617–22.

Lorch SA, Baiocchi M, Ahlberg CE, Small DS. *The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants.* Pediatrics. 2012;130:270-8.

Lui K, Abdel-Latif ME, Allgood CL et al. *Improved outcomes of extremely premature outborn infants: effects of strategic changes in perinatal and retrieval services.* Pediatrics. 2006 Nov;118(5):2076-83.

Roberts D, Dalziel S. *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD004454.

Shlossman PA, Manley JS, Sciscione AC, Colmorgen GHC. *An analysis of neonatal morbidity and mortality in maternal (in utero) and neonatal transports at 24–34 weeks' gestation*. Am J Perinatol 1997;14:449–456

Towers CV, Bonebrake R, Padilla G, Rumney P. *The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants*. Obstet Gynecol.2000;95:291-5

CORTICOSTEROIDI

La somministrazione di un singolo ciclo corticosteroidi prenatale secondo la Cochrane Review del 2006 è efficace nel ridurre:

- l' RDS (RR 0.66 ; 21 studi, 4038 casi)

Il beneficio è osservato nei nati tra 24 ore e 7 giorni dopo la somministrazione (RR 0.46, 95% CI 0.35-0.60; 9 trials, 1110 neonati), ma non prima o dopo. Il sesso e la razza non influiscono sull'efficacia

- l'IVH (RR 0.54 ; 13 studi, 2872 casi)
- la NEC (RR 0.46 ; 8 studi, 1675 casi)
- la mortalità neonatale (RR 0.69; 18 studi, 3956 casi)
- la sepsi precoce (RR 0.56 ; 5 studi, 1319 casi)

Alcuni benefici complessivi derivano dalla maturazione polmonare ma vi è anche un effetto indipendente e benefico dei CS su altri organi (Roberts 2006).

Messaggio chiave

La profilassi corticosteroidea antenatale è efficace nel ridurre la mortalità e la morbilità perinatale nelle donne a rischio di parto pretermine tra 24 e 34 settimane gestazionali, da 24 ore a 7 giorni dopo la somministrazione.

Meccanismo d'azione.

I corticosteroidi stimolano la regolazione dell'espressione genica e le funzioni fisiologiche dello sviluppo che esitano nella maturazione polmonare e di altri tessuti . La somministrazione antenatale accelera lo sviluppo degli pneumociti di tipo 1 e 2, portando a cambiamenti strutturali e biochimici che migliorano sia la meccanica polmonare (volume polmonare totale e compliance) che gli scambi gassosi . L'induzione degli pneumociti di tipo 2 aumenta la produzione di surfactante inducendo la produzione di proteine surfactanti e degli enzimi necessari per la sintesi fosfolipidica. L'esposizione antenatale agli steroidi inoltre accentua la risposta postnatale al trattamento con il surfactante. Altri effetti degli steroidi includono induzione dei β recettori polmonari, che svolgono un ruolo nel rilascio del surfactante e nell'assorbimento del fluido alveolare quando stimolato; induzione degli enzimi antiossidanti polmonari; e una up-regulation dell'espressione genica per i canali epiteliali del sodio, che è importante per l'assorbimento del fluido polmonare dopo il parto. Per questi cambiamenti il polmone necessita di aver raggiunto uno stadio di sviluppo che lo renda

biologicamente responsivo ai corticosteroidi.
Il razionale biologico del ripetere la terapia con i CS antenatali si basa sull'osservazione che la stimolazione biochimica della produzione di surfactante sembra essere reversibile nei modelli cellulari in coltura. Tuttavia, altri effetti benefici, come la maturazione citostrutturale, persistono (nelle scimmie rhesus) dopo che l'esposizione agli steroidi è terminata.

A partire da quale epoca gestazionale dovrebbero essere somministrati gli steroidi antenatali? E fino a che epoca?

Le forza delle evidenze sull'efficacia dei CS varia a seconda dell'epoca gestazionale: i dati sono più scarsi prima della 26-28 e dopo la 34 settimana.
Prima delle 26 settimane gestazionali la terapia non è risultata efficace nel ridurre il tasso di RDS, (Roberts 2006, Costoloe 2000) ma si è osservata una riduzione di mortalità e morbilità neonatale prima della 26 settimana (Onland 2011), delle morti neonatali tra 26 e 29 sg (R 0.67, 95%CI 0.45-0.99) (Roberts 2006), di IVH severa nelle epoche ai limiti della vitalità (OR 0.32, 95% CI 0.12-0.84) (Costoloe 2000, Tyson 2008) .
Uno studio prospettico multicentrico USA su più di 10.000 casi ha osservato che i neonati esposti a CS a 23, 24, and 25 settimane di gestazione hanno avuto riduzione di morte neonatale o infantile, IVH, PVL e NEC (Carlo 2011).
Le principali complicanze della prematurità, inclusa l' RDS, si riducono dopo le 34 settimane gestazionali e l'utilità dei CS è incerta; tuttavia la Cochrane review succitata osserva un beneficio dei CS somministrati tra 33 e 34+6/7 nel ridurre l'RDS (RR 0.53, 95% CI 0.31-0.91; 2 studi, n = 434 casi) e le linee guida del RCOG ne indicano la somministrazione (RCOG 2010). Il meccanismo d'azione a quest'epoca è legato a un aumento dell'espressione dei canali epiteliali del sodio (EnaCs) che permettono agli alveoli di convertire la secrezione con l'assorbimento del fluido alveolare. Si è concluso nel 2014 un RCT prospettico del Maternal Fetal Medicine Unit Network su questo argomento i cui risultati saranno disponibili nel 2016.

Categorie particolari.

- ✓ Infezione: in caso di infezione intraamniotica l'uso dei CS potrebbe essere controverso per il timore di modificare la risposta immune materna o feto-neonatale. Le donne con corionamniosite clinica sono state escluse da RCT sull'uso degli steroidi. Una recente meta analisi su 7 studi di corte osservazionali sul loro utilizzo in caso di infezione intraamniotica ha dimostrato che i CS sono sicuri ed efficaci in caso di corionamniosite. In caso di corionamniosite istologica sono associati a

una significativa riduzione di mortalità neonatale (OR 0.45), RDS (OR 0.53), PDA (OR 0.56), IVH (OR 0.35 e OR 0.39 per IVH severa) senza evidenza di aumentato rischio di esito avverso. Per quanto riguarda la corionamniosite clinica, invece, è stata osservata una riduzione significativa di IVH severa (OR 0.29) e di PVL (OR 0.35) (Been 2011).
Segni iniziali di infezione materna, soprattutto a basse epoche gestazionali, non rappresentano una controindicazione alla terapia steroidea; è essenziale tuttavia iniziare una terapia antibiotica ad ampio spettro e non posticipare il parto, se ritenuto urgente, per concludere la terapia steroidea.

- IUGR e SGA. Non ci sono trial randomizzati disegnati per valutare l'efficacia dei corticosteroidi in questa categoria di pazienti, le evidenze si basano su trial osservazionali e retrospettivi. Disponiamo di una review sistematica di 9 studi (2846 casi, 3 studi su IUGR, 5 su SGA e 1 su SGA e IUGR) che non dimostra differenze in mortalità perinatale o infantile, in RDS , anche se si osserva un trend a favore dei bambini trattati con CS (OR 0.83 1126 casi), in lesioni cerebrali, con però una riduzione per i neonati SGA esposti a CS (OR 0.57 761 casi), e negli altri esiti principali. Un solo studio riporta gli esiti a due anni e la sopravvivenza senza esiti è maggiore nei bambini IUGR esposti a CS (82% versus 65% 124 casi). Viceversa una riduzione della crescita < 10° centile è più frequente dopo l'esposizione a CS (OR 5.1) (Torrance 2009).

Quale tipo di corticosteroide: betametasone o desametasone? Quale regime terapeutico?
Il betametasone e il desametasone sembrano avere una efficacia simile, tuttavia il primo è il più utilizzato. Il betametasone è più efficace nel ridurre l'RDS rispetto al desametasone (RR 0.56) anche se in studi su neonati di peso molto basso è associato ad aumento della probabilità di alterazioni dello sviluppo neurologico rispetto al desametasone o al placebo (Lee 2008).
Un RCT del 2007 che confronta i due tipi di CS non mostra differenze in mortalità neonatale, RDS, NEC o sepsi, tuttavia registra un tasso di IVH significativamente più alto negli esposti al betametasone (Elimian 2007), ma non di IVH severa. E' in corso uno studio che confronta, desa e betametasone i cui risultati sono attesi per il 2016 (Crowther 2013).

Regime terapeutico
Regime standard
- betametasone i.m. 12 mg ripetuta a 24 ore di distanza. (2 dosi) Se la somministrazione i.m. è controindicata è possibile la somministrazione e.v. anche se tale regime non è stato valutato in studi clinici.
- desametasone 6 mg i.m. ogni 12 (4 dosi) . La preparazione non deve contenere solfiti che sono neurotossici per il feto.

Il pieno effetto della terapia si ha dopo 48 ore dalla prima somministrazione ed entro 7 giorni (Elimian 2003) tuttavia un trend di efficacia si osserva già dopo 24 ore dalla prima dose e l'effetto biologico dei CS si osserva già dopo qualche ora dalla somministrazione, pertanto non ci sono ragioni di ritardarne l'impiego solo perché si presumerà di non riuscire a concludere il ciclo completo.
Evidenze recenti suggeriscono la possibilità di abbreviare l' intervallo a 12 ore anziché 24 tra le due dosi di betametasone, anche se questo approccio non è raccomandato per l'aumentata incidenza di NEC (Khandelwal 2012) . Non vi sono specifiche controindicazioni all'uso degli steroidi ad eccezione dei casi in cui è indicato l'espletamento urgente del parto.
Poiché la massima efficacia si raggiunge fra le 24 ore e i 7 giorni successivi alla somministrazione del ciclo di CS è di estrema importanza la corretta temporizzazione della terapia rispetto al momento del parto.

Due differenti approcci sono stati utilizzati per le donne che dopo 7 giorni dal primo ciclo di CS erano ancora a rischio di parto pretermine:
1) Cicli ripetuti
I risultati di 10 RCT su questo argomento, per un totale complessivo di 4730 donne e 5650 neonati sono stati riassunti in una revisione Cochrane .
Cicli ripetuti di steroidi antenatali in caso di persistere del rischio di parto prematuro 7 giorni dopo il 1° ciclo di steroidi si associa a ridotto rischio di RDS (RR 0.83, 95% CI 0.75-0.91), morbidità severa (morte, RDS, IVH severa PVL e NEC) (RR 0.84, 95%CI 0.75-0.94) ma riduzione del peso alla nascita medio (differenza media 75.79 gr, 95% CI -117.63 – -33.96) (Crowther 2011).
Quattro dei RCT hanno riportato I risultati di follow-up a distanza nella prima infanzia. Non sono emerse differenze significative nei bambini trattati con cicli ripetuti rispetto ai controlli. Gli autori hanno concluso che i benefici a breve termine supportano l'uso di cicli ripetuti di steroidi per le donne che rimangono a rischio di prematurità 7 o più giorni dopo la somministrazione del primo ciclo. Non ci sono peraltro prove di vantaggi a lungo termine. Non ci sono neppure dati sulla salute in generale, sullo sviluppo neurologico, sulla funzione cardiovascolare e metabolica più in là nella seconda infanzia e nell'adolescenza dopo l'esposizione a cicli ripetuti.
Un modello decisionale basato sull'epoca gestazionale ha rilevato che > 29 settimane sembra ci siano più svantaggi che vantaggi utilizzando una politica di cicli ripetuti (Zephyrin 2013).
Un recente studio randomizzato (Asztalos 2013) non ha evidenziato beneficio o effetti avversi di più cicli di CS sugli esiti a breve termine.
2) Unico ciclo "rescue"

Alcuni autori ha definito “rescue” un unico ciclo di steroidi che viene eseguito in donne che non partoriscono entro 7-14 giorni dal 1° ciclo. I dati sull’efficacia e sicurezza del ciclo “rescue” dimostrano ridotta frequenza di RDS (RR 0.65), di giorni di ventilazione (e di morbidità composita senza riduzione del peso medio alla nascita o effetti sulla percentuale di IUGR nei nati che avevano ricevuto il ciclo aggiuntivo (Vermillon 2009, Garite 2009).
Le principali linee guida propongono due diversi approcci: secondo l’ACOG (2011) il rescue course è supportato nelle donne che hanno ricevuto il precedente trattamento più di 2 settimane prima se l'epoca gestazionale è inferiore a 32 6/7 sg, e solo se è probabile che la paziente partorisca entro la settimana successiva ; per il RCOG (2010) il rescue course va considerato con cautela nelle donne che hanno ricevuto il precedente trattamento ad un'epoca gestazionale inferiore a 26 0/7 sg e vi è più avanti un'altra indicazione ostetrica.

I corticosteroidi antenatali sono sicuri?

Effetti sulla madre

L’uso dei CS non aumenta le complicanze materne severe, infettive o ipertensive (Roberts 206, Smolders- de Haas 1990, Dessens 2000).
La transitoria iperglicemia indotta dei CS a partire da 12 ore dopo la prima dose richiede di aggiustare la terapia con insulina nelle donne con diabete specie in scarso controllo. Eventuali test da carico di glucosio dovranno essere rinviati di almeno 5 giorni dopo la somministrazione dei CS.
La conta leucocitaria si modifica con un aumento dei leucociti di circa il 30% per 3 giorni e questo dato può complicare la diagnosi di infezione.
La somministrazione di CS deve essere cauta per maggior rischio di sovraccarico di circolo specie se concomitante a terapia tocolitica, gemellarità e infezione.

Effetti a breve e lungo termine dei glucocorticoidi su feto e neonato.

L’effetto benefico dei CS sulla mortalità perinatale è in larga parte legato a una riduzione della mortalità neonatale mentre non vi sono effetti sulla morte fetale (RR 0.98 3627 casi), infantile, o dell’adulto (RR 0.68 1010 casi, RR 1.00 988 adulti, rispettivamente).
Anche se non sono da considerarsi come effetti avversi i CS possono influenzare le condizioni e il comportamneto del feto. Studi di RM sull’encefalo fetale mostrano cambiamenti acuti dopo la somministrazione di steroidi con un aumento delle funzioni corticali (Schneider 2011).
Il tracciato cardiotocografico mostra generalmente una riduzione della variabilità 2-3 giorni dopo a somministrazione di steroidi (Schneider 2010) così come si osserva una riduzione dei movimenti globali e dei movimenti respiratori. Tali effetti sono transitori. La presenza di decelerazioni non è invece imputabile in primo luogo ai CS.

Un transitorio miglioramento del flusso doppler dell'arteria ombelicale dopo la terapia steroidea è stato osservato in 2/3 dei feti dopo 24 ore probabilmente per effetto di una riduzione delle resistenze vascolari placentari. Nei feti IUGR con flusso in diastole assente o reverse tale effetto non è univoco, e i feti in cui non si osserva sono più a rischio di acidosi. Tuttavia non è noto se queste modificazioni abbiano un effetto positivo o negativo sul feto e non devono essere tenute in considerazione per le scelte relative alla gestione del caso

Effetti a lungo termine dei CS

Gli effetti a lungo termine sono complessivamente meno studiati. Lo studio EPICure ha mostrato una riduzione dei casi di ritardo di sviluppo neurologico a lungo termine nei nati pretermine (<34 settimane) che avevano ricevuto la profilassi steroidea (Costoloe 2000, Tyson 2008).
Una recente review sugli esiti infantili nei nati che avevano ricevuto 1 ciclo di CS antenatali ha mostrato ridotto rischio di paralisi cerebrale infantile (RR 0.68), disabilità severa (RR 0.79) ed indice di sviluppo psicomotorio inferiore a 70 (RR 0.83) ed un aumento della percentuale di sopravvivenza senza esiti (RR 1.19) (Sotiriadis 2015).
Murphy e colleghi (Murphy 2012) hanno osservato nei nati pretermine che avevano ricevuto più dosi di steroide un ridotto peso alla nascita (-33.50 g), una minor lunghezza (-0.34 cm) e ridotta circonferenza cefalica (-0.29 cm).
Asztalos su 1728 donne mostra che i nati a termine che avevano ricevuto durante la gravidanza cicli multipli di steroidi avevano un rischio aumentato di morte o sopravvivenza con disabilità in uno dei seguenti campi: neuromotorio, neurosensoriale, neurocognitivo/ neurocomportamentale (OR 1.69, 95%CI 1.04-2.77, p=0.04) e di disabilità neurosensoriale (OR. 3.70, 95%CI 1.57-8.75, p=0.004). Tale rischio non si è dimostrato dose-correlato. Questo studio sottolinea l'importanza di un'attenta temporizzazione della terapia piuttosto che una ripetizione dei cicli poco consapevole dei possibili rischi.

Raccomandazioni

- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata per le donne a rischio di parto prematuro da 24.0 fino a 34.6 settimane di gestazione. (IA)
- Per epoche gestazionali inferiori a 24 settimane valutare caso per caso. (IIB)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata per le donne quando il parto prematuro è previsto entro 24 ore e fino a 7 giorni dopo il trattamento. (IA)
- Utilizzare betametasone o desametasone secondo gli schemi standard proposti. (IA)

- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM). (IA)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con corionamniosite subclinica o clinica che sono a rischio di parto prematuro senza posticipare il parto rispetto alle indicazioni cliniche e con contemporanea terapia antibiotici a largo spettro. (III C)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con disordini ipertensivi in gravidanza a rischio di parto pretermine imminente. (IA)
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata in donne con diabete pregestazionale e gestazionale a rischio di parto pretermine, anche se questo dovrebbe essere accompagnato a interventi per prevenire l'iperglicemia materna.
- La terapia corticosteroidea antenatale è raccomandata nelle donne a rischio di parto pretermine di un feto con restrizione di crescita.
- E' ragionevole anticipare a 12 ore anziché 24 la seconda dose di betametasone 12 mg (ciclo breve) se si prevede il parto entro 24 ore. (IIB)
- Un singolo ciclo ripetuto di corticosteroidi può essere somministrato se il rischio di parto pretermine persiste dopo 7-14 giorni da una prima somministrazione e se il parto è previsto entro i successivi 7 giorni in un'epoca gestazionale < 32 settimane. (IIB)

Bibliografia

ACOG Committee Opinion. *Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation*. Obstet Gynecol 2011; 117: 422-4.

Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR et al. *MACS-5 Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5).* JAMA Pediatr. 2013; 167: 1102-10.

Been J, Degraeuwe P, Kramer B, Zimmermann L. *Antenatal steroids and neonatal outcome after chorionamnionitis: a meta- analysis.* BJOG 2011; 118: 113-122.

Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA et al. *Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation.* National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network JAMA. 2011; 306: 2348 - 58.

Costoloe K, Hennessy E, Gibson AT et al. *The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infant born at the threshold of viability*. Pediatrics 2000; 106: 659-71.

Crowther CA, Harding JE, Middleton PF et al. *Australasian randomised trial to evacuate the role of maternal intramuscolare dexamethasone versus betamethasone priopr to preterm birth to increase survival free of childhood neurosensory disability (A*STEROID): study protocol*. BMC Pregnancy Childbirth 2013; 13: 104.

Crowther CA, McKnlay CJD, Middleton P et al. *Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk for preterm birth for improving neonatal health outcomes.* Cochrane Database Syst Rev 2011; 6: CD003935.

Dessens AB, Haas H, Kpooe JG. *Twenty – year follow up of antenatal corticosteroid treatment.* Pediatrics 2000;105:e77.

Elimian A et al. *Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial?* Obstet Gynecol 2003; 102: 352-355.

Elimian A, Garry D, Figueroa R et al. *Antenatal betamethasone compared with antenatal dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial.* Obstet Gynecol 2007; 110: 26-30.

Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K et al. *Impact of a "rescue course" of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized, placebo- controlled trial.* Am J Obstet Gynecol 2009; 248: e1-9.

Khandelwal M, Chang E, Hansen C et al. *Betamethasone dosing interval: 12 or 24 hours apart? A randomized, non inferiority open trial.* Am J Obstet Gynecol 2012; 206;201.e1- 201.e11.

Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone.* Pediatrics 2008; 121:286-96.

Murphy KE, Willan AR, Hannah ME et al. *Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth.* Obstet Gynecol 2012; 119: 917–23.

Onland w, DE Laat MW, Mol BW et al. *Effects of antenatal orticosteroids given prior to 26 weeks gestation: a systematic review of randomized controlled trials*. Am J Perinatol 2011; 28: 33- 44.

Roberts D, Dalziel S. *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. Cochrane Database Sys Rev 2006; 3: CD004454.

Royal College f Obstetricians. Green Top Guideline No 7: *Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality*. London: Royal College of Obstetricians; 2010.

Schneider U, Arnscheidt C, Schwab M et al. *Steroids that induce lung maturation acutely affect highe cortical function: a fetal magnetoncephalography study*. Reprod Sci 2011; 18: 99-106.

Schneider U, Fielder A, Schroder B et al. *The effect of antenatal steroid treatment on fetal autonomic heart rate regulation revealed by fetal magnetocardiography*. Early Hum Dev 2010; 86: 319- 325.

Smolders- de Haas H, Neuvel J, Schumand B et al. *Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12- yeas follow up*. Pediatrics 1990;86:65-70.

Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S et al. *Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis*. Obstet Gynecol 2015; 125: 1385-96.

Torrance HL, Derks JB, Scherion SA, et al. *Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses?* Acta Obstet Gynecol Scand 2009; 88: 1068–73.

Tyson JE, Parikh NA, Langer et al. *Intensive care for extreme prematurity- moving beyond gestational age.* NEJM 2008; 358: 1672-81.

Vermillion ST, Bland ML, Soper DE. *Effectiveness of a rescue dose of antenatal betamethasone after an inizial single course*. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1086-9.

World Health Organization. *WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes*. 2015

SOLFATO DI MAGNESIO

La nascita pretermine è il fattore di rischio principale della paralisi cerebrale (PC), che è la più comune e rilevante forma di disabilità cronica motoria del bambino. Più del 30% dei casi di PC si verificano in nati prima di 32 settimane o con peso <1500 grammi (Drummond 2002).
Un possibile beneficio derivato dalla somministrazione di solfato di magnesio fu per la prima volta segnalato nel 1995 in uno studio caso controllo (Nelson 1995).
Ancor oggi il meccanismo d'azione del solfato di magnesio è però elusivo.

Messaggi chiave

La somministrazione profilattica di solfato di magnesio alla madre in prossimità del parto < 30-32 settimane riduce la paralisi cerebrale infantile.

La dose e il tempo di somministrazione ottimali non sono ancora definiti.

La somministrazione di solfato di magnesio migliora gli esiti perinatali e infantili?

Sintesi delle prove

Sono stati effettuati 4 studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia del Solfato di magnesio nella prevenzione della morte, della PC e del danno neurologico. La Tabella 1 mostra le caratteristiche e gli esiti di questi studi. Sebbene nessun trial abbia dimostrato singolarmente un vantaggio significativo nella somministrazione di magnesio rispetto agli obiettivi che lo studio si era prefissato, la meta-analisi Cochrane (Doyle 2009) ha concluso che il solfato di magnesio riduce significativamente il rischio globale di PC (RR= 0.71), della PC moderata o severa (RR= 0.64), della morte e della PC come esito complessivo (RR=0.85). Due successive meta-analisi hanno raggiunto conclusioni simili (Conde-Aguledo 2009; Constantine 2009). E' stato calcolato che con l'implementazione della profilassi con Solfato di magnesio nei parti pretermine< 32 settimane è necessario trattare 50 donne per prevenire 1 caso di PC; il numero sarà più alto a epoche gestazionali maggiori (es. <34 settimane) mentre sarà inferiore se si userà un limite più basso (es. <30 settimane) .
La somministrazione del farmaco non peggiora gli esiti materni in termini di morte, arresto cardiaco o respiratorio, edema polmonare, emorragia severa del post partum, taglio cesareo.
Prudenzialmente dovrebbe essere utilizzata la minima dose necessaria efficace.
Relativamente al dosaggio del trattamento le 4 linee guida pubblicate su questo farmaco propongono differenti approcci. (Tab 2). Sia l'utilizzo del solo bolo di 4 g, suggerito da un recente

update su tema (BMJ 2014) che quella del bolo di 4 g seguito da 1 g ora sembrano approcci utili e prudenti.

Tabella 1. Caratteristiche ed esiti dei trial clinici randomizzati che hanno valutato l'uso del Solfato di Magnesio nei parti pretermine

Autore (anno)	Soggetti trattati	EG	Dose di MgSO4: Bolo / mantenimento	RR di paralisi cerebrale e morte (95% CI)
Mittendorf (2002)	59	<34 sett	4 g /2-3 g/ora	4.83 (0.60-38.90)
Crowther (2003)	1255	<30 sett	4 g /1 g/ora	0.82 (0.66-1.02)
Marret (2006)	688	<33 sett	4 g / nessuno	0.80 (0.58-1.10)
Rouse (2008)	2444	<32 sett	6 g / 2 g/ora	0.90 (0.73-1.10)
COMPLESSIVO				**0.85 (0.74-0.98)**

Table 2 | Published guidelines on the use of magnesium sulfate for neuroprotection

Recommendations*	Gestational age	Dosing	Comments
SOGC	<32 weeks	4 g bolus then 1 g/h for up to 24 h	Dosing to resemble current clinical practice for seizure prophylaxis
RCOG	<30 weeks	4 g bolus then 1 g/h for up to 24 h	Endorsed Australian guideline
ANCP guideline	<30 weeks	4 g bolus then 1 g/h for up to 24 h	Limit to <30 weeks because resources are limited and the effect greatest during this period
ACOG	Not specified	Not specified	Development of a neuroprotection protocol based on one of the large trials is recommended

ACOG=American College of Obstetricians and Gynecologists; ANCP=Australian National Clinical Practice; RCOG=Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; SOGC=Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.

Aspetti pratici

Durante il bolo di MgSO4 monitorare i parametri vitali ogni 5 minuti; in seguito, durante l'infusione di mantenimento, controllo orario dei riflessi tendinei (rotulei), la frequenza degli atti respiratori (> 16 atti al minuto), la saturazione di O2 e la diuresi.

In caso di oliguria (<100 ml in 4 ore o <25ml/ora) o di riduzione degli atti respiratori con ossigenazione ottimale, dimezzare la dose di mantenimento. In caso di assenza dei riflessi interrompere l'infusione e controllare la magnesemia: riprendere l'infusione solo dopo la ricomparsa dei riflessi.

In caso di marcata riduzione degli atti respiratori:

- Interrompere infusione di MgSO4
- Ventilare paziente con Ambu e ossigeno al 100%
- Dosare magnesemia e calcemia
- Inoculare lentamente ev 10cc di calcio gluconato al 10%

- Allertare l'anestesista

Raccomandazioni

- In tutti i casi di parto pretermine imminente o programmato < 32 settimane è indicato somministrare solfato di magnesio (controindicazioni: problemi respiratori materni, miastenia gravis, anomalie fetali maggiori) **IA**
- Sospendere la tocolisi (BPC)
- Non ritardare il parto per somministrare Solfato di Magnesio se indicazioni emergenti materno/fetali (BPC)
- Somministrare un carico di 4 g in 20-30 minuti seguito da 1 g/ora
- Durata massima del trattamento: 24 ore
- Riprendere il farmaco in una nuova eventuale imminenza del parto (ripetere il carico se sono trascorse più di 6 ore dalla sospensione)
- Monitorare attentamente le condizioni materne (Parametri vitali, FR, ROT, diuresi) e fetali

Bibliografia

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee opinion no. 573: *Magnesium sulfate use in obstetrics*. Obstet Gynecol 2013;122:727-8.

Antenatal Magnesium Sulphate for Neuroprotection Guideline Development Panel. *Antenatal magnesium sulfate prior to preterm birth for neuroprotection of the fetus, infant, and child: national clinical practice guidelines.* University of Adelaide, 2010. www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp128_mag_sulphate_child.pdf.

Chang E. *Preterm birth and the role of neuroprotection*. BMJ 2015;350:g3661

Conde-Aguledo A., Romero R. *Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in pre-term infants < 34 weeks gestation : a systematic review and meta-analysis*. AJOG 2009;200:595-609

Constantine MM, Weiner SJ et al. *Effects to antenatal exposure of magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis.* Obstet Gynecol 2009;114:354-64

Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. *Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial.* Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMg SO4) Collaborative Group. JAMA 2003;290:2669–76.

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. *Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1.

Drummond PM., Colver AF. *Analysis by gestational age of cerebral palsy in singleton births in north-east England 1970–94*. Paed Perinat Epidemiol 2002;16:172

Magee L, Sawchuck D, Synnes A, Dadelszen von P. *SOGC clinical practice guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection.* J Obstet Gynaecol Can 2011;33:516-29.

Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Leveque C, Hellot MF, et al. *Magnesium sulphate given before very-*

preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial. PREMAG trial group. BJOG 2007;114:310–8.

Nelson KB, Grether JK. *Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants?* Pediatrics 1995;95:263-9

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.* Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. N Engl J Med 2008;359:895–905.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Magnesium sulphate to prevent cerebral palsy following preterm birth.* Scientific impact paper no 29. 2012:1-7. www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/sip29.pdf.

ANTIBIOTICI

L'infiammazione/infezione intra-amniotica e /o la corionamniosite clinica sono un noto fattore di rischio del parto pretermine presenti in circa 1/3 dei casi a membrane integre, nel 40% delle pPROM con contrazioni e nel 75% di quelle che vanno in travaglio dopo l'ammissione in ospedale (Yoon 2001). L'infezione si associa a maggior rischio di leucomalacia periventricolare, broncodisplasia e paralisi cerebrale (CP)

Messaggio chiave

In presenza di minaccia di parto pretermine a membrane integre la profilassi antibiotica riduce il rischio infettivo per la madre, ma aumenta la mortalità e morbosità neonatale.

In presenza di pPROM la somministrazione antibiotica è di beneficio sia per la madre che per il neonato.

A quali donne con parto pretermine dovrebbe essere somministrata una profilassi antibiotica ?

Antibiotici nel parto pretermine a membrane integre

Data la possibile presenza di infezione clinica e subclinica intraamniotica a membrane integre associata a parto pretermine, molti studi randomizzati hanno cercato di dimostrare il beneficio dell'uso dell'antibiotico in presenza di minaccia di parto pretermine.

Le evidenze derivano principalmente da una revisione sistematica Cochrane di 14 RCTs che include più di 7800 donne con parto pretermine in assenza di segni clinici di infezione (Flenady 2013). La metanalisi è numericamente dominata dai risultati dell' ORACLE II Trial che raccoglie I dati di circa 6000 donne (Kenyon 2001). Gli antibiotici studiati includono ampicillina o amoxicillina con o senza sulbactam o acido clavulanico, eritromicina, clindamicina, mezlocillina, ceftixozima o metronidazolo, per durate variabili tra 3 e 10 giorni e diverse combinazioni e vie di somministrazione.

La revisione mostra un beneficio per la madre in termini di minor rischio di infezione, ma un aumentato rischio di morte perinatale (vedi Tabella per dettaglio). In confronto col placebo non si evidenzia un beneficio neonatale dalla somministrazione routinaria di antibiotico.

Tabella 1. Antibiotico per parto pretermine a membrane integre

Outcome	Beneficio (RR)	Significatività 95% CI
Infezione materna	**0.74**	**0.63 - 0.86**
Parto entro 48 ore	1.04	0.89 - 1.23
Parto prima di 36 o 37 settimane	0.98	0.92 - 1.05
Morte perinatale	1.22	0.88 - 1.69
Morte intrauterina	0.73	0.43 - 1.26
Morte neonatale	**1.57**	**1.03 - 2.40**
Morte dopo 28 giorni	1.06	0.68 - 1.67
Distress respiratorio	0.99	0.84 - 1.16
Enterocolite necrotizzante	1.06	0.64 - 1.73
Sepsi neonatale	0.86	0.64 - 1.16
Emorragia intraventricolare	0.76	0.48 - 1.19

Al follow-up a 7 anni, non vi è stata significativa differenza tra i bambini le cui madri avevano ricevuto antibiotici rispetto a quelle che avevano ricevuto placebo rispetto al danno neurologico moderato o severo (RR 1.07). (Kenyon 2008). Tuttavia nel sottogruppo le cui madri erano state allocate all'assunzione di macrolidi e betalattamici combinati in confronto col placebo aumentava significativamente la paralisi cerebrale (RR 2.83) e l'esposizione versus la non esposizione al macrolide aumentava la morte neonatale (RR 1.52) e la CP (RR 1.90). L'esposizione versus la non esposizione al betalattamico risultava in un maggior numero di morti neonatali (RR 1.51) e CP (RR 1.67).

Nella valutazione complessiva appare quindi che la riduzione di infezioni materne associate con la somministrazione di antibiotico nel parto pretermine a membrane integre comporta un aumento della morte neonatale e peggiori esiti a lungo termine.

Considerazioni particolari relative alla prevenzione della trasmissione verticale dell'infezione da GBS

In presenza di positività nota per GBS alla diagnosi di minaccia di parto pretermine è utile somministrare Ampicillina 2g/IV da sospendere se il parto non si conferma imminente o da proseguire 1gr/IV ogni 4 ore fino al parto. In caso di GBS non noto eseguire tampone vaginale/rettale per GBS. In caso di parto imminente e GBS non noto trattare come per GBS positivo.

In pazienti allergiche (se allergia a basso rischio di anafilassi) l'ampicillina può essere sostituita dalla cefazolina 2 g e successivamente 1 g ogni 8 ore.

In pazienti ad alto rischio di anafilassi (reazione allergica all'ampicillina con rush cutaneo o orticaria diffusa, angioedema, distress respiratorio) basarsi sull'esito dell'antibiogramma e se sensibile somministrare clindamicina 900 mg x per 3. In assenza di questo dato somministrare vancomicina (1 g ev ogni 12 ore fino al parto)

Antibiotici nel parto pretermine a membrane rotte (pPROM)

Le infezioni possono essere sia la causa che la conseguenza della rottura pretermine delle membrane (pPROM). Le evidenze sull'uso dell'antibiotico per le donne con pPROM derivano principalmente da una revisione sistematica Cochrane che include 22 RCT per un totale di più di 7000 donne tra 20 e 37 settimane (Kenyon 2013).

La maggior parte delle donne reclutate non era in travaglio attivo. I risultati sono dominati dai rilievi dello studio ORACLE I che include 4800 donne (Kenyon 2001).

Gli effetti significativamente benefici della terapia antibiotica sono elencati nella tabella 2. Distress respiratorio e enterocolite necrotizzante in particolare sono ridotti dal trattamento con ampicillina e eritromicina**.** In aggiunta si osserva un trend non significativo di riduzione della mortalità perinatale (RR = 0.90).

Una metanalisi che includeva solo i casi di pPROM inferiori a 34 settimane ha mostrato risultati simili. (Hutzal 2008)

Lo studio ORACLE II ha valutato un sottogruppo di bambini a 7 anni e non ha osservato nessun effetto avverso a lungo termine dalla somministrazione di antibiotici nei vari regimi terapeutici utilizzati a differenza di quanto osservato per il parto pretermine a membrane integre (Kenyon 2008).

Antibiotici nella corioamniosite

Nella ricerca clinica la diagnosi di corioamniosite si basa sulla presenza di febbre materna ≥38

gradi e almeno due delle condizioni sotto riportate; nella pratica clinica la diagnosi di corioamniosite si basa invece sulla presenza di febbre materna e anche una solo delle seguenti condizioni (Greenberg 2012):

- ✓ Leucocitosi materna (> 15,000 cells/mm^3)
- ✓ Tachicardia materna (> 100 bpm)
- ✓ Tachicardia fetale (> 160 bpm)
- ✓ Dolorabilità uterina
- ✓ Liquido amniotico maleodorante

Anche se la diagnosi non è sempre certa nel dubbio di corioamniosite clinica è utile somministrare terapia antibiotica a largo spettro per il benessere materno e fetale.

Quale tipo di antibiotico dovrebbe essere somministrato?

Non ci sono prove sufficienti per definire il tipo di farmaco e il regime terapeutico ottimali. Nei 16 studi clinici controllati pubblicati di confronto fra uso di antibiotico versus placebo le donne hanno ricevuto terapia orale, endovenosa, o, nella maggior parte dei casi, endovenosa seguita da terapia orale (Flenady 2013). Nella maggior parte dei trial venivano somministrati antibiotico ad ampio spettro, in alcuni solo macrolidi. Sono state utilizzate varie combinazioni di farmaci e la durata della terapia è variata considerevolmente da 2 dosi a terapia continuativa dalla pPROM fino al parto.

L'Ampicillina più l'eritromicina (Mercer 1997) o l'eritromicina (Oracle I) sono stati associati ad effetti benefici. Nell'ORACLE I trial l'amoxicillina-acido clavulanico è stata associata ad un aumentato rischio di enterocolite necrotizzante (RR 4.72) e anche se complessivamente in letteratura non c'è un trend consistente tra gli studi che confermi questo effetto (Mercer 2003) l'uso di questo farmaco dovrebbe essere evitato.

Recentemente in un trial non incluso nella revisione Cochrane la claritromicina associata alla cefazolina si è dimostrata più efficace della cefazolina da sola nel ridurre la funisite e in uno studio retrospettivo l'azitromicina ha dimostrato di essere efficace quanto l'eritromicina nel prolungare la latenza e garantire esiti perinatali simili.

In letteratura nel passato gli schemi più utilizzati sono stati l'associazione tra ampicillina o cefalosporina ed un macrolide per 7 giorni dalla diagnosi di pPROM.

Attualmente si suggerisce in prima linea l'utilizzo di una cefalosporina ev (in grado di coprire gram + e gram -), associata nei casi più a rischio a Clindamicina ev attiva su gram + e anaerobi.

Tabella 2. Benefici della terapia antibiotica nella pPROM

Materno/fetali	
Corionamniosite	↓ 44%
Fetali/neonatali	
Parto prematuro entro le 48 ore	↓ 29%
Parto prematuro entro 7 giorni	↓ 21%
Infezioni neonatali	↓ 33%
Uso di surfactante	↓ 17%,
Uso di ossigeno terapia	↓ 12%
Riscontro di un'anomalia ultrasonografica cerebrale neonatale	↓ 19%

Raccomandazioni

- L'antibiotico profilassi non è raccomandata nelle donne con minaccia di parto pretermine a membrane integre in assenza di infezione clinicamente manifesta o di positività per GBS. (IA)
- In presenza di pPROM è opportuno effettuare somministrazione antibiotica in quanto prolunga il periodo di latenza, ha effetti benefici materni e perinatali a breve termine, senza effetti negativi a lungo termine. (IA)
- La scelta dell'antibiotico dovrebbe includere l'associazione di antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire gram +, gram – e anaerobi. (IA)
- Evitare associazione betalattamici + acido clavulanico. (IIB)

Bibliografia

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.

Greenberg MB, Anderson BL, Schulkin J et al. *A first look at chorioamnionitis management practice variation among US obstetricians.* Infect Dis Obstet Gynecol. 2012;2012:628362.

Hutzal, CE, Boyle, EM, Kenyon, SL, et al. *Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:620.

Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. *Antibiotics for preterm rupture of membranes*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 12. Art. No.: CD001058.

Kenyon S, Pike K, Jones DR 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; 372:1319-27.

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, ORACLE Collabrative Group. *Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial.* Lancet 2001; 357: 979–88.

Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. *Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial.* ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001;357(9261):989–94.

Kenyon, S, Pike, K, Jones, DR, et al. *Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial.* Lancet 2008; 372:1310.

Kwak HM, Shin MY, Cha HH, Choi SJ, et al. *The efficacy of cefazolin plus macrolide (erythromycin or clarithromycin) versus cefazolin alone in neonatal morbidity and placental inflammation for women with preterm premature rupture of membranes.* Placenta 2013; 34: 346-352

Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. *Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial.* JAMA 1997; 278: 989–95

Mercer BM. *Preterm premature rupture of membranes.* Obstet Gynecol 2003; 101: 178–93.

Pierson RC, Gordon SS, Haas DM. *A Retrospective Comparison of Antibiotic Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease* Revised Guidelines from CDC, 2010 November 19, Vol. 59, No. RR-10.

Regimens for Preterm Premature Rupture of Membranes. Obstet Gynecol 2014;124:515–9

Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK *Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes*. Am J Obstet Gynecol. 2001;185(5):1130

MODALITA' PARTO

Quale sostegno e informazione aggiuntiva bisognerebbe offrire ai genitori in presenza di una minaccia o certezza di parto pretermine?

La minaccia di parto pretermine mette in campo elementi che rappresentano fonte di grande preoccupazione per i genitori. Un neonato pretermine è a maggior rischio di morbilità, di ricovero prolungato e di mortalità anche tardiva. Inoltre, è elevata la probabilità di riportare esiti a distanza, in particolare nella fascia dei gravi prematuri. E' importante quindi fornire ai genitori informazioni specifiche e offrire loro sostegno rendendoli compartecipi del processo.

Le informazioni fornite ai genitori debbono essere diversificate in funzione delle fasce di prematurità.

Messaggi chiave

I genitori devono essere resi partecipi non solo delle modalità del parto, ma anche del tipo di assistenza che verrà erogata al figlio.

La qualità del counseling ai genitori in caso di grave prematurità è un tema complesso, che pone al centro la consapevolezza del rischio di outcome sfavorevoli per il neonato sia *quoad vitam* che *quoad valetudinem*

Tra le 34 e le 36 settimane di età gestazionale il decorso neonatale, contrariamente a quanto diffusamente creduto, si complica piuttosto frequentemente. I neonati cosiddetti "late preterm" infatti hanno maggiori probabilità, rispetto ai neonati a termine (≥37 settimane), di sviluppare una sindrome respiratoria e di necessitare di ricovero in TIN. In particolare, un neonato che nasce alla 34^ settimana ha un rischio 10 volte maggiore di sviluppare un distress respiratorio rispetto ad un neonato che abbia compiuto 39-40 settimane di gestazione (Cheng 2011). Similmente, gli outcome neuro comportamentali possono essere meno favorevoli (Woythaler 2015). Ciò nonostante, la sopravvivenza in questa categoria di neonati è complessivamente simile a quella dei neonati a termine di gravidanza. La moderata prematurità comporta quindi un'aumentata morbilità, una maggiore durata della degenza ed alcune difficoltà ad avviare ed a mantenere l'allattamento al seno.

Tra le 28 e le 34 settimane i genitori dovrebbero essere sostenuti sia prima che dopo il parto favorendo la familiarizzazione con il reparto in cui il neonato verrà ricoverato, invitando i neonatologi ad anticipare quali procedure assistenziali verranno erogate, ed affrontando positivamente il problema dei possibili esiti.

Tra le 23 e le 27.6 settimane l'assistenza perinatale richiede invece un approccio multidisciplinare di professionisti sanitari con maturata esperienza, in quanto le probabilità di morte e di esiti a distanza sono tutt'altro che eccezionali; sia gli ostetrici che i neonatologi devono essere in grado di comunicare con i genitori in modo sensibile e supportivo, alimentando un clima di fiducia pur non potendo garantire un esito fausto. Gli argomenti da affrontare non sono solo di tipo informativo ma assume rilevanza una possibile partecipazione a scelte decisionali emotivamente ed eticamente forti quali l'avvio della rianimazione, i limiti oltre i quali interrompere l'assistenza intensiva e come affrontare le cure confortevoli di accompagnamento alla morte se questo si addirà alle condizioni cliniche del neonato. In uno scenario in cui i vantaggi derivanti dalle cure non sono affatto chiari e con l'elevatissimo rischio di nocumento dovuto alla grande fragilità di questi neonati, nonostante cure mediche prestate con competenza, perizia e diligenza, ci si deve porre la domanda se sia giusto che il medico, da solo, si faccia carico di ogni decisione.

Sintesi delle prove

Riguardo al counselling uno studio qualitativo ha messo in luce che in generale i medici, le ostetriche e le infermiere sottostimano la probabilità di sopravvivenza, mentre sovrastimano i tassi di disabilità negli alti prematuri (Blanco 2005). Si è osservato che una maggiore conoscenza degli esiti della popolazione di neonati prematuri assistiti presso la struttura propria di appartenenza produce effetti diversi tra medici ed infermiere. Sull'argomento se avviare la rianimazione nella 23sima settimana di gestazione, più del doppio dei medici è diventato favorevole alla rianimazione (21vs 53 % prima-dopo), più del triplo delle infermiere sfavorevole (37 vs 10% prima-dopo). Durante il counselling non deve essere dimenticato di fare osservare che in caso di prematurità estrema la modalità di espletamento del parto che può favorire la sopravvivenza potrebbe viceversa aumentare la morbilità a distanza (Cazan-London 2005).
Nel nostro Paese, il Comitato Nazionale di Bioetica nel 2008 si è espresso affermando che i genitori vanno sempre *tenuti al centro* delle decisioni in merito al processo curativo posto in essere a carico del proprio neonato prematuro e che questi, nel caso vengano praticate al neonato terapie sperimentali, siano sempre chiamati a formulare un *assenso vincolante*. Al di fuori di questa ipotesi e di quella dell'accanimento terapeutico (che va sempre ritenuto non solo non dovuto, ma eticamente non giustificabile), nei casi rari e estremi in cui il parere dei genitori differisca dalle valutazioni del medico riguardo l'opportunità di avviare la rianimazione, il CNB ritiene che sia l'opinione del medico a dover prevalere. Non ha consistenza né deontologica, né etica, né giuridica l'ipotesi secondo la quale *ogni* forma di trattamento e di rianimazione dei neonati prematuri debba essere attivata dai medici *solo* in caso di parere positivo della madre e del padre.

Raccomandazioni

- È doveroso sapere i dati di sopravvivenza e morbilità della popolazione di neonati prematuri assistiti presso la propria struttura per poter effettuare un counseling specifico
- Nelle unità funzionali di neonatologia andrebbe fornito un supporto ai genitori, sotto il profilo psicologico, etico e spirituale, in particolare nelle circostanze in cui si prendono decisioni nei confronti di neonati estremamente prematuri
- Questo supporto dovrebbe proseguire sul piano socio-assistenziale, anche dopo il periodo di ricovero ospedaliero.
- La stesura e la condivisione di linee guida comuni tra personale sanitario ostetrico, neonatologico e genitori rappresenta lo strumento appropriato per la corretta gestione della prematurità

Quali sono i criteri per interpretare correttamente la CTG di feti pretermine a differenti epoche gestazionali quando la madre presenta attività contrattile?

L'efficacia della cardiotocografia intrapartum è stata valutata nella maggioranza dei casi sui feti a termine. Vi sono poche evidenze scientifiche riguardo alla valutazione del monitoraggio intrapartum dei feti pretermine e al suo valore nel ridurre la mortalità perinatale e gli esiti neonatali (Afors 2011). Nella linea guida del NICE 2015 si afferma che una CTG normale è rassicurante e indica che il feto sta sostenendo bene il travaglio, un tracciato sospetto invece non indica necessariamente che sia presente un'ipossia o acidosi fetale.

I feti pretermine hanno una ridotta risposta adattativa allo stress rispetto a quelli a termine e il passaggio da una CTG rassicurante a una non rassicurante avviene più frequentemente e con maggior rapidità: è quindi necessaria tempestività nell'identificazione dei segni cardiotocografici d'allarme per valutare le scelte cliniche d'intervento.

Le modificazioni fisiologiche della frequenza cardiaca nelle diverse epoche gestazionali e lo sviluppo dei sistemi cardiovascolare e neurologico giustificano le variazioni dei parametri della CTG nei feti pretermine.

***Frequenza cardiaca*:** la frequenza di base è fisiologicamente nella media più elevata nei feti < 33 settimane e gli episodi di frequenza cardiaca > 160 bpm sono più frequenti che nei feti a termine (78% vs 20%), per la prevalenza in epoche gestazionali precoci del simpatico sul parasimpatico (Westgren 1984).

In presenza di tachicardia è opportuno ricercare comunque la possibile causa, perché, sebbene possa essere espressione del simpatico, o dell'uso di farmaci tocolitici (betamimetici) può essere

indicativa di presenza di infezione intraamniotica. Un feto infetto peraltro non manifesta solo episodi di tachicardia, ma frequentemente nel cardiotocogramma sono presenti anche altri parametri patologici (variabilità ridotta-assente, decelerazioni variabili significative e/o tardive). Feti pretermine che manifestano costantemente tachicardia hanno un rischio aumentato di acidosi, indice di Apgar basso ed esito neonatale avverso (Burnus 1994).

***Variabilità*:** quando questo parametro è solo modicamente ridotto e non si associa ad altri indici d'allarme, può essere espressione dell'immaturità funzionale che caratterizza i feti pretermine, o l'effetto di molti dei farmaci utilizzati in queste epoche precoci di gravidanza (magnesio solfato, clonidina, steroidi, antidolorifici ev/im) (Simpson 2004). Se la variabilità è molto ridotta o assente per tempi prolungati è indicativa, come nel feto a termine, di ipossia ingravescente e/o acidosi, specie se associata a tachicardia (Freeman 2003).

Accelerazioni: sia nei feti pretermine con crescita regolare che in quelli con restrizione della crescita < 30 settimane sono da considerarsi normali le cosiddette "piccole accelerazioni" (10-14 bpm, > 10 sec.); la loro presenza è per lo più un segnale di immaturità funzionale e non di riserva placentare ridotta. Anche per questo parametro vale inoltre l'interferenza dei farmaci prima citati (NICHHD).

***Decelerazioni*:** durante il travaglio compaiono decelerazioni variabili nel 30-50% dei feti a termine, nel 70-75% di quelli pretermine (Westgren 1982): questo aspetto può dipendere dalla riduzione della quantità di liquido amniotico o dalla minor quantità di gelatina di Warthon presente nel cordone ombelicale.

Anche le decelerazioni tardive, per quanto rare, sono più presenti nei feti < 33 settimane, perché più frequenti sono le cause di ridotta perfusione dello spazio intervilloso (IUGR, preeclampsia, placentazione anomala, infezione intraamniotica).

Le decelerazioni prolungate hanno la stessa frequenza che nei feti a termine, ma hanno ricadute più severe per la ridotta risposta adattiva fetale (Freeman 2003).

Fasi comportamentali e cicli veglia-sonno: nel feto a termine o presso il termine è segno di benessere ed integrità neurologica alternare periodi di ridotta variabilità della frequenza cardiaca fetale e periodi di normale e aumentata variabilità con o senza accelerazioni, la cosiddetta "attività ciclica fetale". Nei feti pretermine invece, ad epoche gestazionali < 32 settimane, questa ciclicità comportamentale è assente e la causa è rappresentata prevalentemente dall'immaturità funzionale del Sistema Nervoso Centrale piuttosto che l'insulto ipossico (Afors 2011).

Interpretazione della CTG pretermine intrapartale per epoca gestazionale

CTG fra 24-26settimane: la frequenza di base è più elevata e permane quasi sempre fra 150 e 160

bpm. > 160 bpm se la tachicardia è persistente, può essere iatrogena (tocolisi con betamimetici) o correlata al rischio di infezione intraamniotica e a febbre materna da corionamniosite. La variabilità è spesso ridotta per l'immaturità funzionale ma anche per la possibile interferenza dei farmaci (solfato di magnesio, steroidi). Se la variabilità è molto ridotta o assente per tempi prolungati questo può essere indicativo di grave rischio ipossico fetale. A quest'epoca gestazionale non sono presenti le normali accelerazioni e rare sono anche le piccole accelerazioni. Decelerazioni variabili sono frequentemente presenti, ma gli interventi dovrebbero essere evitati se la variabilità è normale. Qualunque decisione clinica basata sulle caratteristiche del tracciato a quest'epoca gestazionale dovrebbe essere discussa con un operatore esperto.

CTG fra 26-28settimane: le caratteristiche della cardiotocografia sono simili a quelle fra 24 e 26 settimane, ma la frequenza delle piccole accelerazioni tende ad aumentare, mentre diminuiscono le decelerazioni variabili dopo le 27 w (Westgren 1982). Questi feti hanno una ridotta tolleranza all'ipossia rispetto a feti presso il termine e passano dall'ipossia all'acidosi in tempi molto brevi.

CTG fra 28-32settimane: con l'aumento dell'epoca gestazionale la frequenza di base si riduce e aumenta anche la possibilità di avere una variabilità > 5 bpm, per l'aumentata maturità funzionale del cuore fetale. Le anomalie cardiotocografiche continuano ad essere sono meno tollerate rispetto ad un feto a termine e la presenza di decelerazioni tardive ripetitive è un segnale di grave rischio di acidosi.

CTG fra 32-36settimane: Le caratteristiche della CTG in questi feti sono molto simili a quelle dei feti a termine, sia per quanto riguarda la frequenza di base che la variabilità. Spesso presentano accelerazioni > 15 bpm e sono identificabili le differenti fasi comportamentali. Peraltro anche a quest'epoca gestazionale i tempi di tolleranza dell'ipossia permangono ridotti rispetto a un feto a termine.

Quando il feto pretermine è IUGR: Nei feti in ipossia cronica la CTG presenta le seguenti caratteristiche: pochi movimenti, poche piccole accelerazioni, variabilità ai limiti inferiori della norma, assenza delle fasi comportamentali, sporadiche decelerazioni variabili correlabili all'oligo-anidramnios frequente in questi feti. Quando un evento ipossico acuto si sovrappone all'ipossia cronica i tempi di tolleranza sono molto ridotti e per questi feti l'attività contrattile è tollerata per tempi molto brevi (Danti 2010).

A quale epoca gestazionale può essere utilizzato l'elettrodo sullo scalpo fetale in caso di travaglio pretermine?

La cardiotocografia interna a termine di gravidanza migliora la qualità della registrazione in particolare nelle gravide con BMI molto elevato e in tutte quelle situazioni in cui si registra una

perdita del segnale in più del 10% del tracciato. Nei feti pretermine < 34 settimane questa procedura è controindicata, > 34 settimane < 37.0 può essere utilizzata qualora non sia possibile monitorare in altro modo il battito cardiaco fetale (NICE 2015).

Raccomandazioni

- Personalizzare la conduzione in particolare < 28 settimane valutando la sopravvivenza e gli esiti a distanza dell'epoca gestazionale specifica (BPC)
- Nel formulare la scelta di intervento considerare il quadro clinico nel suo complesso: epoca gestazionale, presenza di infezione, età materna, condizioni del feto (IUGR, presenza di malformazioni congenite), desiderio dei genitori (BPC)
- Nell'interpretare il tracciato riconoscere la normale fisiologia del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso a quell'epoca gestazionale e l'interferenza dei farmaci (IIC)
- Trattare i fattori predisponenti le contrazioni uterine (infezione, perdite ematiche) (BPC)
- Prima di iniziare un monitoraggio elettronico continuo all'epoca gestazionale del caso ponderare i rischi materni associati ad un eventuale taglio cesareo (incisione a T, emorragia, infezioni, aumentato rischio di rottura d'utero nelle gravidanze successive) e i potenziali effetti benefici sul feto in termini di sopravvivenza ed esiti a distanza (BPC)

Qual'è la modalità del parto ottimale per le donne con travaglio pretermine spontaneo?

Negli ultimi vent'anni si è assistito ad un aumento del ricorso al taglio cesareo come modalità di espletamento del parto pretermine con l'intento di ridurre lo stress che il travaglio spontaneo può comportare in un feto con riserve biologicamente ridotte. In generale, i dati CEDAP nazionali non riportano la frequenza della modalità di espletamento del parto suddivisa per epoca gestazionale. Tuttavia, i dati disponibili da altre fonti mostrano differenze rilevanti di ricorso al taglio cesareo per i parti prematuri in Italia ed in Europa. La regione Emilia Romagna nel 2012 ha riportato un 44,9% di taglio cesareo nelle gravidanze < 37 settimane con presentazione cefalica, mentre sulla stessa popolazione, i dati della Regione Lombardia nel 2013 riportano un tasso del 42,5%. In Campania nel 2012 il 64,7% dei parti <37 settimane in tutte le presentazioni è stato espletato con taglio cesareo. I dati europei dell'Europeristat 2010 riportano grandi differenze tra Paesi con un range che varia dal 37% in Lituania all'83% in Germania (media 60%) tra 26 e 31 settimane, e dal 26% in Olanda e Slovenia al 46% in Germania (media 34%) tra 32 e 36 settimane, sempre considerando tutte le presentazioni (Delnord 2014).

Non è da sottovalutare il fatto che una politica che privilegi l'effettuazione di un taglio cesareo il più precocemente possibile dopo l'avvio di un travaglio pretermine, al fine di proteggere il feto, rischia di aumentare il numero dei neonati prematuri e, conseguentemente, gli esiti avversi nella popolazione infantile. Infatti, la minaccia di parto prematuro di per se potrebbe non rappresentare un'indicazione assoluta al TC in quanto le contrazioni spontanee possono regredire e, se si è scelta una strada di attesa, la donna può partorire ad un'epoca gestazionale più avanzata. E' stato infatti calcolato che meno del 10% delle donne con diagnosi clinica di minaccia di parto pretermine attualmente partorisce entro i 7 giorni dalla diagnosi e che in circa il 30% delle donne con minaccia di parto pretermine il travaglio si interrompe spontaneamente senza interventi (Fuchs 2004).

Messaggi chiave

La scelta sulla modalità del parto pretermine, sia nella presentazione cefalica, che nella presentazione podalica, non può che dipendere dalle caratteristiche del singolo caso e riflettere la scelta personale degli operatori. Infatti mancano evidenze della letteratura su quale sia la condotta ottimale da tenere e difficilmente si potranno ottenere in futuro.

Il ricorso al taglio cesareo non previene gli esiti neurologici negativi a distanza.

Negli studi che valutano la modalità ottimale di espletamento del parto prematuro in termini di riduzione di mortalità e morbilità neonatale severa vengono prese in considerazione diverse variabili che possono essere coesistenti: la presentazione, l'epoca gestazionale (grave e lieve prematurità) e la crescita fetale (AGA vs SGA).

Sintesi delle prove

La recente Cochrane review di Alfirevic e collaboratori (2013) ha comparato gli esiti di una politica di taglio cesareo programmato con una di assistenza vaginale programmata in caso di parto pretermine. Gli autori hanno incluso nella revisione quattro trials per un totale di sole 116 donne. Uno degli studi includeva solo feti in presentazione cefalica, mentre gli altri 3 includevano anche feti in presentazione podalica. Tutti e quattro gli studi sono stati interrotti prematuramente per la difficoltà di reclutamento dei casi. Non sono state rilevate differenze nelle 2 modalità in termini di asfissia neonatale o traumatismi alla nascita, Apgar score, convulsioni, encefalopatia ipossico-ischemica ed esiti neurologici a distanza. Le donne sottoposte a taglio cesareo hanno sviluppato più frequentemente iperpiressia o altre infezioni in puerperio, mentre non ci sono state differenze nella necessità di ricorso ad emotrasfusioni o di proseguire il ricovero per più di 10 giorni.

Selezionando gli studi di coorte nazionali, un'ampia analisi retrospettiva che ha incluso 422.001 nati vivi tra 32 e 36 settimane in USA negli anni 2000-2003 ha indicato che il taglio cesareo si associa ad un rischio aumentato di morte neonatale sia a 32-33 che a 34-36 settimane (Malloy 2009). Il taglio cesareo aumenta anche la frequenza di RDS e la necessità di ricorso alla ventilazione meccanica. Lo stesso autore su una coorte di 106,809 nati vivi tra 22 e 31 settimane riporta che il taglio cesareo sembra ridurre la mortalità dei neonati estremamente prematuri (22-25 settimane), indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio materni per il taglio cesareo (Malloy 2008).

Un altro ampio studio retrospettivo americano che ha incluso 535.515 nati tra 26 e 36 settimane conclude che il taglio cesareo sembra diminuire la sopravvivenza nei neonati AGA da 29 settimane in poi, mentre aumenta la sopravvivenza nei neonati SGA < 31 settimane (Lee 2006).

Per contro in uno studio di coorte condotto a New York su 2885 neonati SGA in presentazione cefalica tra la 25 e la 34 settimana, il taglio cesareo non ha migliorato gli esiti in termini di IVH, emorragia subdurale, convulsioni e sepsi, mentre è risultato associato ad un aumentato rischio di RDS (Werner 2012).

Uno studio di coorte svedese condotto su 40764 nati a <37 settimane in presentazione cefalica conclude che, correggendo i dati per covariabili confondenti, i nati pretermine sottoposti a ventosa ostetrica hanno un rischio raddoppiato di IVH, quadruplicato di emorragia extracaniale, sestuplicato di paralisi del plesso brachiale rispetto ai nati da parto vaginale non operativo o da TC. I nati da TC non hanno benefici in termini di manifestazioni neurologiche a breve termine rispetto ai nati da parto spontaneo non operativo (Åberg 2014).

Un altro studio di coorte svedese su 2094 nati vivi tra 23 e 27+6 settimane non ha evidenziato un vantaggio sulla sopravvivenza nei nati da TC in presentazione cefalica in assenza di altri fattori di rischio, quali la pre-eclampsia (Högberg 2007).

Bergenhenegouwen nel 2014 ha pubblicato una revisione sistematica degli studi che hanno valutato gli effetti della modalità di espletamento del parto nella presentazione podalica per i neonati prematuri (3557 neonati). Non sono stati trovati studi clinici controllati appropriati per numerosità del campione. Gli studi di coorte disponibili indicano che il taglio cesareo riduce del 37% la mortalità neonatale rispetto all'assistenza vaginale. Gli studi peraltro non hanno potuto essere analizzati secondo il criterio dell'*intention to treat* o corretti per i bias che inevitabilmente presentano.

I dati più recenti e numerosi derivano dal NICHD-sponsored Consortium on Safe Labor nel quale la mortalità neonatale è stata valutata su 2906 gravidanze tra 26 e 32 settimane comparando il taglio cesareo programmato con il parto vaginale. In caso di presentazione podalica, nel gruppo ammesso

al parto vaginale la mortalità neonatale tra 24 e 27 settimane è raddoppiata (25.2% vs 13.2%) e tra 28 e 32 settimane è quadruplicata (6% vs 1.5%). Anche tra 24 e 24.6 settimane nella presentazione podalica il taglio cesareo programmato è risultato associato alla più bassa incidenza di mortalità neonatale e di asfissia correggendo il dato per possibili altri fattori confondenti (Reddy 2012). Rispetto al livello del centro nel quale si effettua il parto l'EPICure2 study riporta che tra i 2460 nati vivi a 22-26 settimane la mortalità neonatale è risultata ridotta tra quelli nati nei centri di 3° livello rispetto ai nati nei centri di 2° o 1° livello. Tra i Centri di 3° livello le morti neonatali sono state inferiori nei centri con più alta attività (Marlow 2014).

Raccomandazioni

- Il parto deve essere effettuato in un punto nascita di livello appropriato per gestire l'assistenza neonatale e le eventuali patologie materne associate. La scelta della modalità del parto deve tenere in considerazione l'esperienza del singolo Centro (BPC)

- Nella presentazione cefalica a tutte le epoche gestazionali, il taglio cesareo non deve essere considerato a priori la modalità di espletamento del parto che garantisce il miglior esito neonatale. (IIIC)

- Nella presentazione podalica il taglio cesareo riduce la mortalità neonatale. In caso di prematurità < 26 settimane questa modalità deve essere individualizzata tenendo in considerazione la maggiore probabilità di esiti negativi maggiori. (III C)

- L'applicazione di ventosa ostetrica < 35 settimane è sconsigliabile per l'aumento delle complicanze associate all'uso dello strumento rispetto al taglio cesareo ed al parto vaginale non operativo. (II B)

- E' opportuno effettuare un counseling appropriato con i genitori e coinvolgerli nella scelta della modalità del parto. Il counseling deve includere i dati degli esiti neonatali del Centro per classi di peso ed epoca gestazionale. All'uopo è opportuno informare tutti gli operatori (ginecologi, ostetriche, neonatologi, infermiere) sui dati del proprio centro e su quelli riportati dalla letteratura (BPC).

Bibliografia

Åberg K, Norman M, Ekéus C. *Preterm birth by vacuum extraction and neonatal outcome: a population-based cohort study* BMC Pregnancy and Childbirth 2014, 14:42

Afors K and Chandraharan E. *Use of continuous Fetal Monitoring in a preterm fetus: clinical dilemmas and recommendation for practice*. Journal of Pregnancy maggio 2011;1-7

Bergenhenegouwen L.A., Meertens L.J.E., Schaaf J. et al . *Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014 Jan;172:1-6

Berger TM, Bernet V, El Alama S et al. *Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. 2011 revision of the Swiss recommendations*. Swiss Med Wkly. 2011 Oct 18;141:w13280

Blanco F, Suresh G, Howard D, Soll RF. *Ensuring accurate knowledge of prematurity outcomes for prenatal counselling*. Pediatrics 2005;115:e478–87.

Burnus D.R., O'Shea T.M., Ville J.C. & Mueller-Heubach E. *The predictive value of intrapartun fetal heart rate abnormalities in the extremely premature infant*. Am J Obstet Gynecol 1994;171(4)

Carte di Firenze, Milano e Roma

Cazan-London G, Mozurkewich EL, Xu X, Ransom SB. *Willingness or unwillingness to perform caesarean section for impending preterm delivery at 24 weeks' gestation: a cost-effectiveness analysis.* Am J Obstet Gynecol 2005:193:1187–92

Cheng Y .W, Kaimal A.J, Bruckner T.A, Halloron D. R, and Caughey A.B *Perinatal morbidity associated with late preterm deliveries compared to deliveries between 37–40 weeks.* BJOG. 2011 November 118 (12): 1446–1454

Danti L, Di Tommaso MR., Maffetti G, Carfagna M. *Cardiotocografia: guida pratica*. Ed Piccin marzo 2010

Delnord M, Blondel B, Drewniak N et al. *Varying gestational age patterns in cesarean delivery: an international comparison.* BMC Pregnancy and Childbirth 2014, 14:321

Freeman R.K., Garite T.J. and Nageotte M.P. *Fetal heart rate monitoring*. Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2003.

Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JB *Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with theatrened preterm labor.*Ultrasound Obstet Gynecol, 2004; 24. 554-7 (Level II 3)

Högberg U, Holmgren PA *Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(6):693-700.

Kaempf JW, Tomlinson MW, Campbell B et al. *Counseling pregnant women who may deliver extremely premature infants: medical care guidelines, family choices, and neonatal outcomes.* Pediatrics. 2009 Jun;123(6):1509-15.

Lee HC, Gould JB *Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small- or appropriate-for-gestational-age status.*Pediatrics. 2006 Dec;118(6):e1836-44.

Malloy MH *Impact of cesarean section on intermediate and late preterm births: United States, 2000-2003.*Birth. 2009 Mar;36(1):26-33.

Malloy MH *Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003.* Pediatrics. 2008 Aug;122(2):285-92

Marlow N, Bennett C, Draper ES et al. *Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: the EPICure 2 study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014 May;99(3):F181-8.

National Institute of Child Healt and Human Development Research Planning Workshop. *Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation.* Am J Obstet Gynecol 1997; 177:1385-90.

NICE *Preterm labour and birth: methods, evidence and recommendations*. Draft for consultation 1 giugno 2015.

Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. *Periviable birth: Executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists.* Obstet Gynecol 2014; 123:1083-96.

Reddy UM, Zhang J, Sun L, Chen Z, Raju TN, Laughon SK. *Neonatal mortality by attempted route of delivery in early preterm birth.* Am J Obstet Gynecol 2012; 207:117.e1-8.

Simpson K.R. *Monitoring the preterm fetus during labor*. Am J MCN 2004; 29(6):380-88.

Werner EF, Han CS, Savitz DA, Goldshore M, Lipkind HS. *Health outcomes for vaginal compared with cesarean delivery of appropriately grown preterm neonates.* Obstet Gynecol 2013; 121:1195-2000.

Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, Lipkind HS. *Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small for gestational age newborns.* Obstet Gynecol 2012; 120:560-4.

Westgren M., Holmquist P., Ingemarsson I. & Svenningsen N. *Intrapartum fetal acidosis in preterm infants: fetal monitoring and long-term morbidity*. Obstet Gynecol 1984; 63(3):355-59.

Westgren M., Holmquist P., Svenningsen N. & Ingemarsson I. *Intrapartum fetal monitoring in preterm deliveries: prospective study*. Obstet Gynecol 1982;60:99-106.

Woithaler M, McCormick MC, Mao WY, Smith VC . *Late Preterm Infants and Neurodevelopmental Outcomes at Kindergarten.* Pediatrics 2015 Sep;136(3):424-31.

IL CLAMPAGGIO DEL FUNICOLO

Circa il 25-60% del volume totale di sangue della circolazione feto-placentare si trova nella placenta. Il clampaggio precoce del cordone ombelicale (entro 30 secondi dalla nascita) priva il

neonato di un apporto ematico stimabile in circa 15-40 mL di sangue per chilogrammo di peso (Vain 2014).
Se il funicolo non viene clampato nel primo minuto dopo la nascita si verifica la maggior parte (3/4) del passaggio ematico dalla placenta al neonato.

Messaggio chiave

Nei neonati pretermine il clampaggio tardivo del funicolo (> 60'' dal parto) si associa a minor necessità di emotrasfusioni, minor incidenza di emorragia intraventricolare, enterite necrotizzante e mortalità.

Qual è il timing appropriato per il clampaggio del funicolo?

Sintesi delle prove

Il clampaggio precoce del funicolo è parte integrante della gestione attiva del terzo stadio?

Il clampaggio precoce del funicolo, effettuato immediatamente o entro 30 secondi dal parto, è considerata una delle componenti della gestione attiva del terzo stadio. Le più recenti evidenze scientifiche sul timing del clampaggio del cordone ombelicale non hanno riscontrato un aumento della PPH con una conduzione che prevede il clampaggio ritardato del funicolo: probabilmente la riduzione delle emorragie, descritta in letteratura in caso di trattamento attivo del terzo stadio, è ascrivibile principalmente alla somministrazione di ossitocina. (Mc Donald 2008).

Quali sono i vantaggi del clampaggio tardivo?

Ritardare il clampaggio fino a quando il cordone cessa naturalmente di pulsare rispetta la fisiologia del terzo stadio in quanto consente l'espansione del volume ematico intravascolare del neonato e facilita il suo adattamento cardiocircolatorio, oltre a ridurre la perdita delle riserve marziali e delle cellule staminali ematopoietiche (Ceriani 2006). L'utilità del clampaggio precoce, al contrario, non è stata dimostrata. (RCOG Green-top Guideline n. 52).
I benefici del clampaggio tardivo per il neonato a termine e pretermine sono stati dimostrati da trial randomizzati (vedi tabella). (Hutton JAMA 2007; Rabe Cochrane 2012; Backes 2014). In caso di parto pretermine il clampaggio tardivo riduce il ricorso ad emotrasfusioni e l'incidenza di emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e morte neonatale < 32 settimane.

Riduce inoltre la necessità di terapie con farmaci inotropi, aumenta la pressione sistemica e mostra un effetto protettivo rispetto alla disabilità motoria nei nati di sesso maschile con basso peso (Mercer 2010).
Non è noto quale sia l'intervallo di tempo ottimale tra nascita e clampaggio e se questo intervallo debba essere correlato all'epoca gestazionale. Tuttavia, uno studio ha dimostrato che la ventilazione prima del clampaggio del funicolo aumenta la stabilità cardiovascolare del neonato migliorando il flusso ematico polmonare. Attendere quindi che il neonato respiri prima di clampare il funicolo sembra essere l'indicazione temporale migliore (Ersdal 2014).
Maggiori dati sull'effetto del clampaggio tardivo nei nati < 30 settimane emergeranno dai risultati dello studio Australian Placental Transfusion.

Cosa dicono le linee guida?

La WHO e la FIGO raccomandano di non considerare più il clampaggio precoce come una componente del trattamento attivo del terzo stadio, di clampare il funicolo dopo 1-3 minuti dalla nascita mentre si effettuano le prime cure essenziali neonatali . Il clampaggio precoce (< 1' dalla nascita) non è raccomandato a meno che il neonato sia asfittico e necessiti di essere immediatamente rianimato (WHO 2012).
L'ACOG suggerisce di attendere 30-60 secondi dopo la nascita di un neonato pretermine prima di clampare il cordone (ACOG Committee Opinion n. 543. ObstetGynecol 2012). Il clampaggio tardivo è attualmente controindicato in caso di distress al parto che comporti una necessità di valutazione intensiva ed eventuale rianimazione del neonato, in presenza di anomalie di placentazione o patologie annessiali (placenta previa, vasa previa o abruptio), liquido amniotico tinto 3, anomalie congenite, gravidanza multipla, iposviluppo con flussimetria fetale patologica, alloimmunizzazione e condizioni materne non stabili.
Il RCOG raccomanda di "Non clampare il funicolo prima che sia necessario, basandosi sulla valutazione della condizione clinica del neonato" (RCOG 2015).
Il NICE (draft giugno 2015) raccomanda di aspettare almeno 30'' e non più di 3' prima di clampare il cordone di un neonato pretermine se le condizioni materne e neonatali sono stabili. Raccomanda di effettuare la spremitura del cordone (milking) se il neonato prematuro deve essere allontanato dalla madre o in presenza di significativa perdita ematica.
La Società Italiana di Neonatologia afferma che "E' raccomandato il clampaggio ritardato del cordone ombelicale di almeno 1 minuto per i neonati "vitali". Per quelli "instabili" non esistono al momento evidenze che raccomandino un determinato intervallo temporale (SIN 2011).

Clampaggio tardivo – punti critici

Di seguito sono elencati i punti critici relativi alla diffusione della pratica del clampaggio tardivo:

- *Rischio di ipotermia*: tale rischio è contrastato ponendo il neonato direttamente a contatto con la pelle dell'addome materno dopo averlo asciugato e coperto con un telo riscaldato. Le indicazioni del WHO suggeriscono di mantenere il neonato per più di un minuto a livello del piano vaginale per favorire il passaggio ematico dalla placenta. Un recente trial multicentrico su 546 nati a termine da parto vaginale ha dimostrato invece che la gravità non influenza il volume di trasfusione placentare e il contatto pelle a pelle può essere effettuato con beneficio immediatamente dopo la nascita (Vain 2014). Non è noto se tale principio sia valido anche nei neonati pretermine o nei parti cesarei.
- *Rianimazione neonatale*: è stata finora opinione comune che il clampaggio precoce sia mandatorio in caso di rianimazione neonatale, in particolare nei neonati altamente pretermine o da taglio cesareo. Una strategia alternativa al clampaggio tardivo, applicabile in questi casi, è la spremitura (milking) del cordone ombelicale (3 volte per una durata < 30 secondi); questa pratica migliora la stabilità emodinamica nelle prime 24 ore di vita, garantisce livelli più elevati di ematocrito, un minor ricorso ad emotrasfusioni e un miglioramento complessivo degli outcome dei neonati (Patel 2014). Si sta attualmente facendo strada la prassi di iniziare la rianimazione del neonato accanto alla madre, prima del clampaggio del funicolo. Il clampaggio del funicolo ritardato dovrebbe consentire infatti di "usufruire" di sangue ossigenato dalla placenta fino a che non sia avviato il respiro spontaneo, ridurre episodi di bradicardia, aumentare nel neonato la massa sanguigna circolante, ridurre ipotensione, non ridurre il numero di cellule staminali con le possibili ripercussioni positive a distanza sullo sviluppo degli organi e sulla riparazione di eventuali danni intra-partum. Per conciliare i vantaggi del clampaggio ritardato con le esigenze rianimatorie sono stati messi a punto lettini per la rianimazione neonatale, di piccolo ingombro e molto accessoriati, che consentono la rianimazione a fianco della mamma e a funicolo integro, sia in caso di parto spontaneo che di taglio cesareo.
- *La gas-analisi*: il momento del clampaggio potrebbe influenzare l'interpretazione dell'emogasanalisi del cordone ombelicale. Pochi studi hanno preso in analisi questo problema, con risultati spesso contraddittori. (De Paco 2011, Wiberg 2008). Recentemente Di Tommaso ha dimostrato che, nei nati a termine, il campione ematico ottenuto dal cordone non ancora clampato garantisce un'analisi accurata e attendibile dell'equilibrio acido-base funicolare (Di Tommaso 2014).
- *Farmaci uterotonici*: non ci sono studi sul passaggio placentare dei farmaci uterotonici, né segnalazioni su potenziali effetti dannosi per il neonato. (Soltani Cochrane 2010). Al contrario, probabilmente, la somministrazione di farmaci uterotonici dopo il parto e prima del clampaggio del

funicolo, aumenta il passaggio ematico dalla placenta al neonato e potenzia l'effetto benefico del clampaggio tardivo.

Tabella: Effetti del clampaggio tardivo del cordone – Metanalisi di trial randomizzati

PRETERMINE	**RR (95% CI)**
Emotrasfusioni	0.61 (0.46-0.81)
IVH (tutti i gradi)	0.59 (0.41-0.85)
NEC	0.62 (0.43-0.90)
Mortalità (< 32 settimane)	0.42 (0.19-0.95)
TERMINE	**RR (95% CI)**
Ittero che richiede fototerapia	1.59 (1.03-2.46)
Deficit di ferro a 3-6 mesi	0.56 (0.40-0.79)
Anemia	0.53 (0.40-0.70)
IVH, emorragia intraventricolare; NEC, enterocolite necrotizzante	

Raccomandazioni

- Dopo la nascita di un neonato pretermine, se le condizioni cliniche lo consentono, è indicata l'attesa di almeno 60 secondi e che il neonato abbia effettuato il primo respiro prima di clampare il cordone (I A).
- Se è necessario effettuare una rianimazione neonatale è possibile eseguire la spremitura del cordone ombelicale (3 volte per una durata < 30 secondi) prima di clamparlo (I A).
- Il clampaggio tardivo è controindicato in caso di anomalie di placentazione o patologie annessiali (placenta previa, vasa previa o abruptio, liquido amniotico tinto 3), anomalie congenite, gravidanza multipla, iposviluppo con flussimetria fetale patologica, alloimmunizzazione e condizioni materne non stabili (III C).
- L'ora del clampaggio dovrebbe essere rilevata e documentata per tutti i parti (III C).
- Si può effettuare il prelievo per il pH arterioso dal cordone ombelicale senza clampare il cordone (III C)

Bibliografia

American College of Obstetricians and Gynecologists. *Timing of umbilical cord clamping after birth. Committee Opinion No. 543*. Obstet Gynecol 2012;120:1522-6.

Backes CH, Rivera BK, Haque U, Bridge JA, Smith CV, Hutchon DJ, Mercer JS. *Placental transfusion strategies in very preterm neonates: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol 2014;124:47-56.

Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otaño L, Ferreira M, Ricci C, Casas O, Giordano D, Lardizábal J. *The effect of timing of cord clamping on neonatal venous haematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial.* Pediatrics 2006;117(4):e779-86.

De Paco C, Florido J, Garrido MC, Prados S, Navarrete L. *Umbilical cord blood acid-base and gas analysis after early versus delayed cord clamping in neonates at term*. Arch Gynecol Obstet. 2011 May;283:1011-4.

Di Tommaso M, Seravalli V, Martini I, La Torre P, Dani C. *Blood gas values in clamped and unclamped umbilical cord at birth.* Early Hum Dev 2014;90:523-5.

Ersdal HL, Linde J, Mduma E et al. *Neonatal outcome following cord clamping after onset of spontaneous respiration*. Pediatrics. 2014 Aug;134:265-72.

Hutton EK, Hassan ES. *Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials*. JAMA 2007; 21;297:1241-52.

McDonald S, Middleton P. *Effect of timing of umbelical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2008. Issue 2 Art. No:CD004074.

Mercer JS, Vohr BR, Erickson-Owens DA, Padbury JF, Oh W. *Seven-month developmental outcomes of very low birth weight infants enrolled in a randomized controlled trial of delayed versus immediate cord clamping*. J Perinatol 2010; 30:11-6.

NICE Guideline. *Preterm labour and birth methods, evidence and raccomandations* . Draft for consultation 1 giugno 2015.

Patel S, Clark EAS, Rodriguez CE, Metz TD, Abbaszadeh M, Yoder BA. *Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates.* Am J Obstet Gynecol 2014; 211:519.e1-7.

Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. *Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes.* Cochrane Database Syst Rev 2012; 8: CD003248.

RCOG 2009 *Prevention and management of postpartum haemorrhage*. Green-top Guideline n. 52.

RCOG Scientific Advisory Committee's Opinion Paper No14 *Clamping of the Umbilical Cord and Placental Transfusion*.2015, https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip-14.pdf

Soltani H, Hutchon DR, Poulose TA. *Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth*. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 8: CD006173.

Vain NE, Satragno DS, Gorenstein AN et al. *Prudent LM. Effect of gravity on volume of placental transfusion: a multicentre, randomized, non-inferiority trial*. Lancet 2014, Jul 19; 384(9939): 235-40.

WHO. *Guidelines on basic newborn resuscitation*. 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012.

Wiberg N, Källén K, Olofsson P. *Delayed umbilical cord clamping at birth has effects on arterial and venous blood gases and lactate concentrations*. BJOG. 2008;115:697-703.

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA DEL PARTO PRETERMINE

Gli interventi preventivi mirati a ridurre l'incidenza di prematurità grave con la conseguente riduzione di mortalità e morbidità possono essere primari (diretti a tutte le donne), secondari (atti a

eliminare o ridurre fattori di rischio esistenti), o terziari (per migliorare gli esiti dei neonati prematuri). La maggioranza degli sforzi sono stati finora adoprati nella prevenzione terziaria, con la regionalizzazione delle cure, il trattamento con corticosteroidi, tocolitici, antibiotici, solfato di magnesio. Queste misure hanno contribuito a ridurre la mortalità e morbosità, ma l'incidenza di parto pretermine è in aumento e si correla a più del 70% degli esiti sfavorevoli perinatali, rappresentando quindi un grande problema sociale, molto oneroso anche dal punto di vista economico. E' indispensabile quindi intervenire anche nella prevenzione primaria e secondaria.

MESSAGGIO CHIAVE

La prevenzione primaria e secondaria possono incidere sulla prevalenza del parto pretermine in misura più rilevante della terapia pur appropriata del fenomeno

Prevenzione primaria

Questo tipo di prevenzione è volta ad implementare strategie atte a ridurre prima della gravidanza o al concepimento fattori di rischio noti di PPT.

Le seguenti misure possono intervenire su questa riduzione, anche se non ci sono studi epidemiologici internazionali o nella popolazione italiana che abbiano valutato il grado di impatto delle stesse nella prevenzione del PPT:

- educazione sessuale al fine di ridurre l'incidenza di malattie sessualmente trasmesse
- family planning per ridurre le gravidanze nelle adolescenti e per spaziare le gravidanze
- attivazione di gruppi di autoaiuto per interrompere l'abitudine al fumo
- trattamento appropriato delle lesioni cervicali pre tumorali senza eccedere nell'uso di pratiche escissionali preventive
- riduzione del numero di gravidanze multiple nei Centri di PMA (<3)
- promozione/facilitazione dell'accesso alle cure pubbliche prenatali per adolescenti, donne povere, immigrate, socialmente disagiate
- counselling alle donne con precedente parto pretermine al fine di cercare di individuarne l'eziologia, quantificare il rischio di ricorrenza, suggerire cambiamenti possibili di abitudini, consigliare di rivolgersi ad ambulatorio dedicato in presenza di una nuova gravidanza

Prevenzione secondaria

Gli interventi atti a eliminare o ridurre fattori di rischio esistenti che si sono dimostrati efficaci sono:

- controllo terapeutico adeguato delle donne in gravidanza con patologie croniche a rischio di parto pretermine (diabete pre-gestazionale, ipertensione cronica complicata con preeclamsia, colite ulcerosa, LES, …)
- screening precoce nel 2° semestre e trattamento tempestivo della vaginosi batterica *
- cervicometria in donne con parto pretermine precedente o aborti tardivi e trattamento con progesterone o cerchiaggio (vedi capitoli relativi)
- attivazione di ambulatori dedicati per le donne con aborto tardivo o parto pretermine pregresso **

* La vaginosi batterica è uno squilibrio dell'ecologia vaginale con netta riduzione dei lattobacilli e proliferazione di germi anaerobi sempre presenti in quota molto ridotta a livello della vagina. Uno dei compiti principali dei lattobacilli, oltre ad impedire la replicazione dei germi patogeni, è quello di ostacolare la loro risalita nel canale cervicale e nell'area corion-deciduale: la loro carenza-assenza favorisce l'infezione ascendente.

Una revisione Cochrane sulla possibilità di prevenire il parto pretermine spontaneo utilizzando programmi di screening e di trattamento delle infezioni antenatali del basso tratto genitale ha concluso "c'è evidenza che un programma adeguato di screening e trattamento precoce delle infezioni vaginali nelle donne gravide può ridurre in maniera significativa l'incidenza di parto pretermine e di basso peso neonatale. I trials futuri dovranno valutare l'effetto del programma di screening nei differenti tipi di infezioni genitali" (Swadpanich 2008).

La vaginosi batterica interessa il 7-15% delle donne in gravidanza. Una metanalisi, che ha incluso 5 trials per un totale di 2346 donne asintomatiche con positività per vaginosi batterica di un tampone di screening effettuato < 20 settimane, ha valutato l'effetto di un trattamento precoce con Clindamicina nel ridurre il parto pretermine. Il trattamento con Clindamicina prima della 22^settimana è associato ad una diminuzione significativa sia degli aborti tardivi (80%) che dei parti pretermine < 37w (40%), riduzione particolarmente importante per quanto riguarda i parti < 33w (9% vs 42%). Lo studio ha dimostrato inoltre che il trattamento orale ha esiti migliori rispetto alla terapia locale con lo stesso farmaco, poichè copre anche i germi già risaliti nell'area corion-deciduale, compreso ureaplasma e micoplasma, germi non sensibili alla terapia locale con metronidazolo (Lamont 2011).

L'ultima revisione Cochrane del 2013 sull'utilizzo degli antibiotici nel trattamento della vaginosi batterica in gravidanza, che ha incluso 21 trials per un totale di 7847 donne, è contradditoria nelle conclusioni (Brocklehurst 2013). Un recente articolo che ha revisionato review e meta-analisi su

questo argomento ha criticato la qualità metodologica della revisione Cochrane in quanto ha incluso studi che hanno utilizzato antibiotici non raccomandati per il trattamento della vaginosi batterica, ha incluso donne con una storia pregressa di PPT ad eziologia non infettiva, non ha distinto l'utilizzo del metronidazolo vs la clindamicina nel valutare l'efficacia del trattamento < 20 settimane (Joergensen 2014).

Kiss e collaboratori hanno pubblicato un lavoro di farmacoeconomia sullo screening: calcolano in circa 60.000 euro il costo medio di un parto pretermine e 46 euro il costo del programma di screening per ogni donna arruolata. In totale il programma annuale è costato poco più di 750.000 euro, mentre la riduzione del 50% dei parti < 33 w ha comportato un risparmio di oltre 11 milioni di euro in un'area come quella di Vienna, con una popolazione complessiva di circa 1.500.000 di abitanti e oltre 16.000 nascite attese in un anno (Kiss 2006).

** Per quanto riguarda l'ambulatorio dedicato alla prevenzione della prematurità non ci sono trials che abbiano comparato gli esiti di gravidanze con anamnesi positiva di PPT seguite in ambulatori dedicati o secondo cure standard. Due studi hanno rilevato una riduzione di PPT < 37 settimane , < 32 settimane e morbilità perinatale minore nelle donne seguite in ambulatori dedicati con standardizzazione dei protocolli clinici di intervento microbiologici, cervicometrici, terapeutici (Manuck 2011, Markham 2014). L'esperienza della Odense University Hospital danese volta alla prevenzione della prematurità, ha dimostrato che un'organizzazione appropriata e standardizzata può incidere sulla sua prevalenza (Joergensen 2014). Viceversa una survey inglese sulla gestione delle "preterm prevention clinic" ha dimostrato che questi ambulatori non ottengono risultati significativi in assenza di protocolli clinici standardizzati, condivisi e rispettati (Sharp 2014).

Bibliografia

Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. *Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev2013; (1)CD00 0262

Joergensen JS, Kajaer Weile LK, Lamont RF *The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of pretermbirth of infectious etiology* Expert Opinion on Pharmacotherapy oct 2014; Vol. 15: 2173-2191

Kiss H, Pichler E, Petricevic L, Husslein P. *Cost effectiveness of a screen and treat program for asyntomatic vaginal infections in pregnancy: towards a significant reduction in the costs of prematurity.* Eur J Obst Gyn and Reprod Biol 2006;127:198-203

Lamont RF, Chia-Ling Nhan-Chang, Sobel JD, Workowski K, Conde Agudelo A, Romero R *Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamicin for the prevention of spontaeous preterm birth: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol 2011;205(3):177-190

Manuck TA et al *Pregnancy outcomes in a recurrent preterm birth prevention clinic*. Am J Obstet Gynecol 2011;204: 320 e1-6

Markham KB, Jams JD et al. *Preterm birth rates in a prematurity prevention clinic after adoption of progestin prophylaxis*. Obstet Gynecol 2014;123:34–9

Sharp AN, Alfirevic Z. *Provision and practice of specialist preterm labour clinics: a UK survey of practice*. BJOG 2014;121:417–21.

Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. *Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery.*Cochrane Database Syst Rev. 2008 16;(2):CD006178

Allegato 1

QUESITI

DIAGNOSI

- Qual'è l'accuratezza diagnostica delle seguenti procedure (singole o associate) per identificare i segni e i sintomi (al di là della pPROM) di parto pretermine:
 valutazione clinica della forza e frequenza delle contrazioni, condizione cervicale alla esplorazione vaginale (rammollamento, raccorciamento, dilatazione), perdite vaginali
 test biochimici markers di travaglio pretermine
 valutazione ecografica della cervicometria

CERVICOMETRIA

Comparazione tra valutazione cervicometrica transvaginale, transaddominale e transperineale
Con quale frequenza deve essere valutata cervicometria
Valutazione della cervicometria transvaginale nelle donne asintomatiche a basso rischio
Valutazione della cervicometria transvaginale nelle donne asintomatiche con una anamnesi positiva di parto pretermine spontaneo
Diagnosi di cervice corta <24 settimane di gestazione in donne asintomatiche ad alto rischio
Valutazione della cervicometria transvaginale in donne con minaccia di parto pretermine e suo valore nella conduzione clinica

TOCOLISI

- La tocolisi previene il parto pretermine?
- La tocolisi previene la mortalità perinatale e neonatale e la morbosità neonatale?
- Quando dovrebbero essere utilizzati I farmaci tocolitici?
- Qual'è l'efficacia dei seguenti tocolitici nel migliorare gli esiti (morti perinatali e neonatali e morbosità neonatale) nelle donne con minaccia o travaglio pretermine diagnosticato?
 beta-simpaticomimetici
 antagonisti dei recettori dell'ossitocina
 calcio antagonisti
 inibitori dell'enzima ciclo-ossigenasi
 farmaci antiinfiammatori non steroidei
 nitroglicerina
 magnesio solfato

- Quali sono gli effetti collaterali per la donna dei differenti farmaci tocolitici?
- Qual'è l'efficacia dell'associazione di più tocolitici?
- E' utile effettuare una terapia tocolitica di mantenimento?

PROGESTERONE

- Qual'è l'efficacia dell'uso del progesterone nel prevenire il parto pretermine nelle donne considerate a rischio di parto pretermine per:

 anamnesi positiva di parto pretermine spontanea
 anamnesi positiva per rottura pretermine delle membrane
 anamnesi positive per aborto del secondo trimestre
 anamnesi positiva di trauma cervicale (compresa chirurgia)
 cervice corta identificata all'ecografia e/o per protrusione delle membrane nella gravidanza attuale

- Qual'è l'efficacia del progesterone/progestinici somministrati a donne con sospetto o diagnosi di parto pretermine nel migliorare gli esiti?

CERCHIAGGIO CERVICALE

- Qual'è l'efficacia del cerchiaggio cervicale nel prevenire il travaglio pretermine nelle donne considerate a rischio di parto pretermine per:

 anamnesi positiva di parto pretermine spontanea

 anamnesi positiva per rottura pretermine delle membrane

 anamnesi positive per aborto del secondo trimestre

 anamnesi positiva di trauma cervicale (compresa chirurgia)

 cervice corta identificata all'ecografia e/o per protrusion delle membrane nella gravidanza attuale

- Qual'è la conduzione più appropriata da offrire?

- Qual'è l'efficacia dell'uso di un cerchiaggio non profilattico (rescue) per migliorare gli esiti di un sospetto travaglio pretermine?

- Quale conduzione è opportuno offrire quando si effettua un cerchiaggio di salvataggio (rescue)?

PESSARIO

- Qual'è l'efficacia del pessario, profilattico o "rescue", nella prevenzione del parto pretermine in donne a rischio di prematurità ?

PPROM

- Qual'è l'accuratezza diagnostica dei seguenti test per identificare una rottura pretermine pre travaglio delle membrane:

 alfa microglobulina placentare

 nitrazina (pH)

 insulin-like growth factor binding protein-1

 fibronectina fetale

 diagnostic panty-liner with polymer-embedded strip

- Quale conduzione dovrebbe essere offerta in caso di PPROM?

- Quale è il management iniziale, una volta confermata la diagnosi di pprom?
- Quale ruolo per l'amniocentesi?
- Quale ruolo per i tests microbiologici e l'urinocoltura?
- Quali test per monitorare il rischio infettivo?
- E' raccomandato l'utilizzo profilattico degli antibiotici ?
- Quale ruolo per l'utilizzo antenatale dei corticosteroidi?
- Quale ruolo per l'utilizzo profilattico o terapeutico dei tocolitici?
- Quale ruolo per l'utilizzo del solfato di magnesio?
- Quale ruolo per l'amnioinfusione transaddominale nella prevenzione della ipoplasia polmonare?
- Quale ruolo per la colla di fibrina?
- Quale è il più corretto management in caso di PPROM in pazienti con infezione da herpes simplex o HIV?
- Quale management in pazienti con PPROM e cerchiaggio cervicale?
- Quale è il ruolo della cardiotocografia per migliorare l'outcome in caso di PPROM?
- Le pazienti con PPROM possono essere monitorate a casa?
- Quando è il momento più appropriato per far nascere il bambino in caso di PPROM?
- L'oligoamnios severo o l'anidramnios è una indicazione per il parto in una paziente con PPROM fra 26 e 34 w quando c'è stabilità clinica?
- Deve essere fatta una amnioinfusione durante il travaglio?
- E' differente il management delle pazienti in caso di PPROM prima della vitalità del feto ?

COME MIGLIORARE OUTCOME FETO NEONATALE

- STAM

- ✓ Qual'è l'efficacia del trasporto in utero (STAM) ad ospedali qualificati nel migliorare gli esiti neonatali?

- Corticosteroidi

- ✓ A partire da quale epoca gestazionale dovrebbero essere somministrati gli steroidi antenatali? E fino a che epoca?
- ✓ Quale tipo di corticosteroide: betametasone o desametasone? Quale regime terapeutico?
- ✓ I corticosteroidi antenatali sono sicuri?

- Solfato di magnesio

- ✓ La somministrazione di solfato di magnesio migliora gli esiti perinatali e infantili?

- **Antibiotici**

- ✓ A quali donne con parto pretermine dovrebbe essere somministrata una profilassi antibiotica ?
- ✓ Quali antibiotici dovrebbero essere usati ?

- Clampaggio del funicolo

- ✓ Qual è il timing appropriato per il clampaggio del funicolo?

PARTO

- Quale sostegno ed informazione aggiuntiva bisognerebbe offrire ai genitori in presenza di una minaccia o certezza di parto pretermine?
- Quali sono i criteri per interpretare correttamente la CTG di feti pretermine a differenti epoche gestazionali quando la madre presenta attività contrattile?
- A quale epoca gestazionale può essere utilizzato l'elettrodo sullo scalpo fetale in caso di travaglio pretermine?
- Qual'è la modalità del parto ottimale per le donne con travaglio pretermine spontaneo?

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA