

# Management del parto pretermine

Roberto Corosu, Raffaella Tillo, Silvia Franceschetti

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Perinatologia e Puericultura Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Direttore Massimo Moscarini.

Indirizzo per corrispondenza: Prof. R. Corosu, Dott.ssa R. Tillo

Umberto I Policlinico di Roma, Viale del Policlinico 155-00161 Roma C.F. e P.IVA 05865511009

Il parto pretermine costituisce oggi la principale causa di mortalità e di morbidità neonatale (Donoghue,2000; Costello 2003). Definito come l'inizio del travaglio di parto in un'epoca gestazionale compresa tra la 20-24 settimana e la 37 settimana di gestazione (WHO 1977), indipendentemente dal peso del neonato (OMS e FIGO, 2008), il parto pretermine è attualmente responsabile di circa il 75% delle morti neonatali (1) (più del 90% delle morti neonatali riguarda nati con peso alla nascita  $\leq$  a 2500gr (ONS2005); la National Centre for Health Statistics negli USA ha stimato nel 2002 un'incidenza della mortalità infantile di 60.3 su 1000 per i nati con peso  $\leq$ 2500 gr e un'incidenza di solo 2,4 su 1000 per i nati con peso alla nascita  $\geq$  2500gr.) (2) e di circa il 50% delle sequele neurologiche (Hack 1999): 20% dei ritardi mentali, 30% dei problemi visivi, 50% delle paralisi cerebrali (Goldenberg RL et al: LANCET 2008)

<b>Nati prima della 34 sett. di gestazione ( outcome neonatale più severo)</b>	<b>33% di tutti i nati pretermine</b>	<b>83% della mortalità perinatale</b>
<b>Nati prima della 28 sett. di gestazione</b>	<b>10% di tutti i nati pretermine</b>	<b>57% della mortalità perinatale</b>
<b>Nati prima della 26 sett. di gestazione</b>	<b>7% di tutti i nati pretermine</b>	<b>46% della mortalità perinatale</b>

*Tabella 1: La mortalità perinatale nei nati pretermine.(3,4).*

L'incidenza del parto pretermine nei Paesi in via di sviluppo è compresa tra il 5 e il 10%( Burke 2000; Weismiller 1999) ed è rimasta immutata negli ultimi 30 anni, ad evidenziare come gli sforzi fino ad ora eseguiti per cercare di prevenirlo abbiano minimamente modificato la sua occorrenza ( Joseph 1998; Martin 2002),(4).

Il parto pretermine è una condizione patologica identificata in base alla presenza di contrazioni uterine persistenti, tra la 22° e la 36° settimana di gestazione, ad un ritmo di 4 ogni 20 minuti o di 8 ogni ora, associate ad una modificazione progressiva del collo uterino e/o a dilatazione cervicale maggiore di 2 cm, con rottura delle membrane (WHO 1977) (5). Il parto pretermine condivide quindi con il fisiologico parto a termine, un processo finale comune, la cui attivazione è però espressione di patologia. Le cause del parto pretermine spesso sono difficili da riconoscere: le infezioni rappresentano circa il 25-40% delle cause; a seguire ischemia uteroplacentare, sovradistensione uterina, causa autoimmune o allergica, patologia cervicale, in molti casi la causa è del tutto sconosciuta (6).

La patologia cervicale riconosce un'eziologia congenita, traumatica, iatrogena, ed esita nella cosiddetta "incompetenza cervicale", responsabile di una prematura dilatazione e maturazione della cervice e conseguentemente di una rottura prematura delle membrane o di una infezione ascendente, che a sua volta precipita il parto pretermine (7).

L'incompetenza cervicale durante la gravidanza è stata descritta già nel XVII secolo (Riverius 1958) e successivamente da Mc Donald (1980) e da Drakeley (1998), Althuisius (2001) e Rust (2000) (8). La diagnosi, inizialmente basata sull'esecuzione di una isterosalpingografia, attualmente è diagnosticata:

- Ecografia transvaginale: è stato dimostrato che la presenza di una cervice corta (inferiore a 20-25 mm) e/o la presenza di funnelling è in grado di identificare la popolazione a rischio di parto pretermine con una sensibilità tra il 60 e il 90% (9).

Uno studio condotto in Francia da Papiernik indica la dilatazione dell'orifizio uterino interno della cervice come il fattore di rischio più importante per il verificarsi del travaglio pretermine;

- La ricerca della fibronectina fetale nelle secrezioni cervicovaginali (10) .

<b>AUTORE</b>	<b>CUT-OFF</b>	<b>VPP</b>  (probabilità che una gravida con cervice corta abbia un parto pretermine)
<b>Berghella 1997</b>	25mm	45%
<b>Berghella 1999</b>	25mm	70%
<b>Guzman 2001</b>	25mm	24%

*Tabella 2:* Rischio di parto pretermine( $\leq 35$  sett.) e cervice corta ( $\leq 25$ mm).

Esistono dati ancora contraddittori in letteratura per quanto riguarda la prevenzione del parto pretermine in caso di diagnosi d'incompetenza cervicale: il cerchiaggio cervicale, introdotto da Shirodker nel 1955 come trattamento profilattico proposto a tutte le donne a rischio (con storia di parto pretermine o aborto precoce) alla 14°

settimana di gestazione, fu due anni più tardi modificato da McDonald, a cui va il merito di averne semplificato l'esecuzione (11). Studi clinici randomizzati (Rush,1984; Lazar,1984; MRC/RCOG 1993; Althuisius 2001) hanno preso in esame campioni di gravide con fattori di rischio per parto pretermine ed esaminato vantaggi e svantaggi del cerchiaggio cervicale, applicato alla 18° settimana (Althuisius), entro la 28° (Lazar), tra 15° e 21° settimana di gestazione (Rush). I risultati di questi studi, nonostante l'evidente eterogeneità con cui sono stati condotti, non dimostrano alcun beneficio derivante dal cerchiaggio cervicale, anzi, risulta più alto il numero di donne che, dopo tale trattamento, ha necessitato della terapia tocolitica ed ha sviluppato infezioni e febbre nel post-partum. Uno studio più vasto, condotto nel Regno Unito (MRC/RCOG, 1993) ha dimostrato l'efficacia del cerchiaggio cervicale solo in un sottogruppo di donne con precedente storia di aborti tardivi e sottoposta a cerchiaggio cervicale prima della 33° settimana, mentre non c'è un significativo prolungamento della gravidanza tra la 24° e la 32° settimana di gestazione (periodo quest'ultimo in cui maggiore è la morbilità neonatale). Il cerchiaggio elettivo, quindi, potrebbe beneficiare solo per le donne con storia di parti prematuri (12), per le quali si stima che potrebbe essere evitato un parto prima della 33° settimana ogni venti cerchiaggi eseguiti (Grant 1989). Il cerchiaggio cervicale dovrebbe essere del tutto evitato nelle gravidanze gemellari (13), proposto, invece, come trattamento terapeutico alle donne asintomatiche nelle quali si pone diagnosi ecografica di incompetenza cervicale, oppure proposto come trattamento d'emergenza alle donne che presentano segni e sintomi di parto pretermine tra la 15° e la 28° settimana di gestazione (Wang 1993, Chanra Chakui 1998) (14).

	<b>NO CERCHIAGGIO</b>	<b>CERCHIAGGIO</b>
Senza pregresso PPT	33%	26%
Con pregresso PPT	39%	23%
Gravidanza gemellare	36%	75%

Metanalisi (Berghella, Obstet Gynecol 2005)

Tabella 3: Rischio di PPT( parto pretermine- $\leq 35$  sett.) e cervice corta ( $\leq 25$ mm)

Oltre al cerchiaggio cervicale, la prevenzione e il trattamento del parto pretermine attualmente prevedono la somministrazione di agenti tocolitici, corticosteroidi e antibiotici.

Gli agenti farmacologici tocolitici attualmente in uso hanno lo scopo di ridurre le contrazioni uterine nelle donne a rischio di parto pretermine e sono:

- solfato di magnesio (Crowther 2002);
- inibitori delle prostaglandine (Crowther 2002);
- calcio-antagonisti (King 2003);
- beta-mimetici (Gyvetvai 1988);
- antagonisti dell'ossitocina (Duckitt 2002).

Il solfato di magnesio esplica un'azione inibitoria sulla contrazione uterina attraverso un meccanismo di riduzione della frequenza delle depolarizzazioni delle cellule muscolari e di modulazione della captazione di calcio. Impiegato come tocolitico in America (Besinger 1990), benché sia stato riportato un aumento della mortalità neonatale (Mittendorf 2002), il solfato di magnesio, somministrato per via endovenosa alle dosi terapeutiche di 4-6 gr (Linee Guida dell'Istitute for Clinical Systems Improvement (ICSI), può provocare nelle gravide effetti avversi, quali nausea, cefalea, vertigini, fino a depressione respiratoria e arresto cardiaco nei casi di sovradosaggio. Nel neonato l'ipermagnesemia può invece provocare iperriflessia e, raramente, depressione respiratoria (Lipsitz 1971). Studi clinici randomizzati (Aramayo 1990; Chau 1992; Cotton 1984; Fox 1993; Glock 1993; Hollander 1987; Morales 1993; Wilkins 1988) dimostrano che il solfato di magnesio non riduce significativamente il rischio di parto pretermine, anzi aumenta il rischio di RDS (Sindrome da Distress Respiratorio), emorragia cerebroventricolare, enterocolite necrotizzante, con aumento della mortalità neonatale (Bealt 1988, Cotton 1984). Per queste ragioni il solfato di magnesio non è raccomandato come agente tocolitico nel trattamento del parto pretermine, mentre è ancora in discussione il suo impiego come agente neuroprotettore. Si stima, infatti, un alto rischio per i nati pretermine di sviluppare importanti sequele neurologiche: tra le più frequenti, la paralisi cerebrale e le disfunzioni cognitive (Doyle 2001; VICS 1997). La prematurità ( $\leq 34$  settimane) e il basso peso alla nascita ( $\leq 1500$ gr) sembrano essere infatti i principali fattori di rischio per lo sviluppo della paralisi cerebrale infantile (Drummond 2002; Lorenz 1998; Pharoah 1998) che, definita come una turba persistente, ma non immutabile, della postura e del movimento, si osserva attualmente in Europa con una prevalenza di 2/6 bambini ogni 1000 nati vivi. **Diversi studi hanno dimostrato una**

**significativa riduzione del rischio di emorragia intraventricolare** ( Finesmith 1997), **di paralisi cerebrale** ( Hauth 1995; Schendel 1996; Wiswell 1996) e **conseguentemente una riduzione della mortalità perinatale** ( Grether 1998) **in seguito alla somministrazione di solfato di magnesio nelle donne a rischio di parto pretermine.** Il solfato di magnesio esplicherebbe la sua azione neuroprotettrice bloccando l'eccessivo rilascio di glutammato, la cui azione risulterebbe dannosa per il feto e per il neonato ( Espinoza 1991). Tuttavia, altri studi ( Canterino 1999; Kimberlin 1998; Paneth 1997) concludono smentendo tali risultati. Pertanto, nonostante la presenza di alcune evidenze cliniche, anche più recenti ( Crowther 1998; Magpie 2006) sui benefici che possono derivare da una terapia prenatale con solfato di magnesio, il ruolo di tale farmaco come agente neuroprotettore nel parto pretermine non è stato ancora stabilito con assoluta certezza.

Nell'ambito degli agenti tocolitici, i beta mimetici, utilizzati soprattutto nel passato ( Barden 1980), attualmente non trovano largo impiego nel trattamento del parto pretermine a causa degli scarsi benefici sull'outcome neonatale rispetto agli importanti e frequenti effetti avversi materni che possono derivare dalla loro somministrazione: in numerosi studi,( King 1988; Gyetvai 1999; Goldenberg 2002), infatti, sono stati riscontrati con elevata frequenza sia effetti avversi nelle gravide a cui sono stati somministrati beta-mimetici, quali tachicardia, nausea, vomito, sia nei neonati, nei quali si è osservata un'aumentata incidenza di tachicardia, ipoglicemia ed iperinsulinismo alla nascita. Inoltre, non è stata registrata alcuna significativa riduzione dell'incidenza di RDS e di mortalità e morbidità neonatale. Risultati più incoraggianti sono stati ottenuti con la somministrazione di beta mimetici nel travaglio pretermine acuto ( Anotayanonth 2004;). Tuttavia, non c'è attualmente una evidenza sufficiente a sostenere la terapia profilattica con beta mimetici in caso di parto pretermine. Per queste ragioni, l'impiego di tali farmaci appare oggi limitato solo in quei casi in cui un prolungamento di circa 48 ore della gravidanza (ottenuto con la loro somministrazione può essere necessario per il completamento della terapia prenatale con corticosteroidi, indicata per favorire la maturazione polmonare in caso di parto pretermine, e per l'eventuale trasferimento del neonato in un centro di terapia neonatale specializzato ( NHMRC 2000). **Tali indicazioni sono quelle riportate anche nelle Linee Guida della Royal College of Obstetricians and Gynecologists ( Giugno 2008), che non raccomandano la terapia con agenti tocolitici nel trattamento di mantenimento in caso di parto pretermine: il solfato di magnesio viene completamente sconsigliato; la nifedipina risulta essere molto efficace nel ritardare di oltre le 48 ore il parto con un ridotto rischio di RDS nel**

**neonato; l'ossido nitrico è associato a minori effetti avversi materni; l'Atosiban e l'indometacina sembrano più efficaci.** L'Atosiban è un antagonista dell'ossitocina, che, sviluppato specificatamente per il trattamento del parto pretermine (Melin 1994), agisce direttamente rilassando il miometrio attraverso un blocco dei recettori dell'ossitocina e, indirettamente, inibendo il rilascio di prostaglandine, indotto dall'ossitocina a livello della decidua e delle membrane fetali. Studi condotti negli anni (European 2001; French/Austr 2001; Goodwin 1994; Moutquin 2000) hanno dimostrato che l'Atosiban provoca, forse grazie alla sua azione utero-specifica, pochi e minimi effetti avversi materni rispetto ai beta mimetici, mentre analogamente a quest'ultimi non risulta significativa l'azione sul prolungamento della gravidanza e sull'outcome neonatale ( King 2003). L'attuale protocollo prevede la somministrazione di una dose iniziale di 6.75 mg/minuto di Atosiban, seguita da un'infusione di 18 mg/ora per tre ore: tale protocollo sembra particolarmente efficace nel trattamento della minaccia di parto pretermine prima della 26 settimana di gestazione. Tra gli agenti tocolitici, invece, associati ad un miglior outcome neonatale e ad una maggior sicurezza materna risultano i calcio-antagonisti ( King 2003) e il progesterone (Haluska 1997; Pieber 2001): è stato dimostrato che la somministrazione per via intramuscolare del progesterone può ridurre significativamente il rischio di parto pretermine ( da Fonseca 2003), con particolare efficacia nelle donne con diagnosi di cervice corta alla ventesima settimana di gestazione ( Fonseca 2007) (26). Attraverso una riduzione della concentrazione dell'ossitocina e dei recettori  $\alpha$ -adrenergici ( Fuchs 1983; Roberts 1977; Williams 1977), il progesterone modifica l'organizzazione ultrastrutturale del miometrio, prevenendone la contrazione (15). Una teoria interessante, inoltre, è quella avanzata da O'Brien sulla supplementazione di progesterone, che sembra poter giocare un ruolo importante nella riduzione del rischio di parto pretermine, in aggiunta alla supplementazione di acido folico: si stima che quest'ultima possa ridurre, se assunta dalla madre per un anno o più nel periodo preconcezionale, del 70% il rischio di parto pretermine tra la 20 e la 28 settimana, e del 50% tra la 28 e la 32 settimana di gestazione (16). La recente pubblicazione dell'ACOG Ottobre 2008 Committee on Obstetric Practice and the Society for Maternal fetal-Medicine riporta le seguenti conclusioni:

- il progesterone potrebbe essere indicato soltanto per le gravide con anamnesi positiva di parto pretermine prima della 37 settimana di gestazione oppure per le gravide asintomatiche a cui viene posta diagnosi di cervice corta  $\leq 15$  mm;

- è controindicato l'uso di progesterone nelle gravidanze multiple;
- la formulazione, la dose e la via di somministrazione ideali sono ancora da valutare.

*Tabella4:* Controindicazioni assolute e relative all'inibizione tocolitica del parto pretermine

<b>Controindicazioni assolute</b>	<b>Controindicazioni relative</b>
Ipertensione severa	Ipertensione cronica lieve
Grave sanguinamento	Placenta previa stabile, dilatazione cervicale $\geq 5$ cm
corioamnionite	Malattie cardiache materne, ipertiroidismo, diabete mellito non controllato
Morte fetale o anomalie fetali incompatibili con la vita	Distress fetale, anomalie fetali
Grave difetto di crescita fetale	Lieve difetto di crescita fetale

**Tabella 5: Rischi e limitazioni della terapia tocolitica** (Hill 1999; Mc Combs 1999; Viamontes 1995; Norwitz et al. 1999; Weismiller 1999. Linee Guida della ICSI)

<b>Solfato di magnesio</b> <b>Calcio-antagonisti</b>	<b>betamimetici</b>	<b>Inibitori delle</b> <b>prostaglandine</b>
Edema polmonare	Febbre	Dispepsia e dist. gastrointestinali
Cardiopatia ischemica	Nausea e vomito	epatite
ipertensione	aritmie	Emorragia intraventricolare fetale
Arresto cardiaco	Insufficienza cardiaca	Displasia broncopolmonare fetale
Nausea e vomito	iperiperglicemia	Distress respiratorio
Depressione respiratoria	Tachicardia ed ipotensione fetale	
morte	Iperinsulinismo fetale	

Le Linee Guida della ICSI 2007 concludono che la ritodrina, il solfato di magnesio, la nifedipina sono ugualmente efficaci nel ritardare il parto di circa 24-48 ore. Ulteriori raccomandazioni per il management del parto pretermine comprendono:

- la somministrazione di betametazone tra la 24 e la 34 settimana di gestazione: sono previste due dosi da 12 mg con un intervallo di 24 ore l'una dall'altra oppure in alternativa 4 dosi da 6 mg IM ogni 12 ore per un totale di 24 mg;
- la terapia con agenti tocolitici è indicata dopo la 20 settimana di gestazione ma entro la 35 settimana di gestazione, in presenza di un feto con peso  $\leq 2000$ gr, di una dilatazione cervicale  $\geq 2$ cm ma  $\leq 5$ cm; membrane integre e contrazioni uterine ( 4 in 20 minuti oppure 6 in 60 minuti);
- la profilassi antibiotica nei confronti dello Streptococco  $\beta$  emolitico;

- la somministrazione di indometacina esclusivamente prima della 32 settimana e per un massimo di 72 ore.

Il ruolo della profilassi antibiotica nel management del parto pretermine è tutt'ora incerto. Le infezioni genitali sono responsabili di circa il 25-40% dei casi di parto pretermine (17): in gravidanza, infatti, si verifica una riduzione della produzione di perossido d'idrogeno da parte dei lactobacilli, il cui ruolo sembra fondamentale nel prevenire la crescita di microrganismi aerobi nell'ambito della normale flora batterica vaginale (Hillier 1993). Le vaginosi batteriche, spesso del tutto asintomatiche, sono osservate in circa il 20% delle gravide (Comant 1993), ma piuttosto frequenti sono anche le infezioni da E. Coli, Lysteria Monocytogenes, Clamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoe, che possono essere responsabili della rottura prematura delle membrane e conseguentemente di gravi sequele per il neonato legate alla prematurità(18).

Attualmente, l'evidenza clinica non indica risultati incoraggianti sulla profilassi antibiotica eseguita tra la 20° e la 36° settimana di gestazione. Fondamentale è il tipo di antibiotico impiegato: attualmente il macrolide è il farmaco di prima scelta, essendo particolarmente attivo nei confronti dei microorganismi anaerobi, i maggiori responsabili delle vaginosi asintomatiche (Hauth 1995). Diversi studi clinici randomizzati (Newton 1984; Romero 1993; Oyarzun 1998; Norman 1994; Cox 1996; Watts 1994.) hanno dimostrato una significativa riduzione delle infezioni materne in seguito a trattamento antibiotico, (basato sia sulla somministrazione dei soli macrolidi, sia sulla somministrazione combinata di macrolidi e betalattamici), ma, al tempo stesso, nessun risultato significativo è stato ottenuto sulla mortalità perinatale, rimasta sostanzialmente immodificata. In particolare studi condotti da McGregor (1991), da Norman (1994) e da Svare (1997) hanno dimostrato che la clindamicina e il metronidazolo sono farmaci molto attivi nei confronti della flora batterica vaginale, ed in particolar modo nei confronti della specie Bacteroides associata al parto pretermine, ma anche in questo caso non è stata riscontrata una significativa riduzione della sepsi neonatale. Recenti ricerche avanzano l'ipotesi di una suscettibilità individuale al parto pretermine e/o alle infezioni intrauterine, legata alla presenza di uno specifico polimorfismo genico ( Annells 2001; Simhan 2003; Witkin 2003). Incoraggianti sono i risultati di due recenti studi (Lamant 2003; Ugwumadu 2003) che dimostrano una significativa associazione tra la profilassi antibiotica eseguita prima della 20 settimana di gestazione e una riduzione del parto pretermine a meno della 37 settimane di gestazione. Futuri studi hanno, pertanto,

l'obiettivo di valutare i benefici della profilassi antibiotica eseguita nel I trimestre o perfino nel periodo preconcezionale.

Le attuali Linee Guida della Royal College of Obstetricians and Gynecologists e della U.S. Preventive Service Task Force raccomandano la profilassi antibiotica in caso di parto pretermine per prematura rottura delle membrane, al fine di migliorare gli esiti materni e neonatali, in accordo con i dati presentati dal Maternal-Fetal Medicine Units Network: la somministrazione per via orale di una dose di eritromicina da 250mg per almeno dieci giorni dalla diagnosi di PROM oppure la somministrazione di eritromicina in combinazione con la clindamicina o con la gentamicina sembra ridurre infatti in maniera significativa il rischio di corioamniosite nella gravida e di infezioni nel neonato. Diverse meta-analisi, infatti, concludono che la profilassi antibiotica dopo la rottura delle membrane è efficace nel prolungare la gravidanza, riducendo in questo modo l'incidenza della mortalità e degli eventi avversi neonatali, ed indicano come farmaco di prima scelta l'eritromicina: sconsigliato è, invece, l'uso di amoxicillina-acido clavulonico, in quanto non solo non comporta una riduzione della mortalità neonatale, ma aumenta di 2,5 volte l'incidenza di enterocolite necrotizzante ( linee guida della Royal College of Obstetricians and Gynecologists November 2006) (19). Si raccomanda la profilassi antibiotica anche in caso di cerchiaggio cervicale d'emergenza, in virtù dell'elevato rischio di corioamniosite e di rottura delle membrane presente in questo caso e in caso di parto imminente come trattamento profilattico nei confronti dell'infezione da Streptococco B ( Linee Guida ICSI 2007).

## **CORTICOSTEROIDI**

La somministrazione di corticosteroidi tra la 23 e la 33 settimana di gravidanza rappresenta dal 1972 (20) la strategia prenatale più efficace nel ridurre la mortalità e la morbidità neonatale. Nonostante ciò, il rischio di importanti sequele neonatali rimane ancora alto per i nati prematuri ( Soll 2001). La Sindrome da Distress Respiratorio ( RDS) è attualmente la causa principale di mortalità e di morbidità neonatale nei nati pretermine: circa il 40-50% dei bambini nati prima della 32 settimana ne è affetto (21), mentre coloro che sopravvivono hanno un alto rischio di sviluppare sequele neurologiche, talora molto gravi ( Johnson 1993). Studi clinici randomizzati dimostrano che la somministrazione di una singola dose di corticosteroidi riduce il rischio di RDS dal 26% al 17% ( Roberts 2006), nonché

sembra ridurre significativamente anche il rischio di emorragia cerebroventricolare ed esaltare i benefici della terapia post-natale con surfactante ( Jobe 1994), senza alcun effetto avverso sul feto e sul neonato (Dalziel 2005). Questi risultati non si osservano, tuttavia, nei bambini che nascono a distanza di sette giorni dal trattamento materno con corticosteroidi ( McLaughlin2003; Roberts 2006). Da qui l'esigenza di sperimentare l'azione di ripetute dosi di corticosteroidi: studi compiuti su animali suggeriscono che ripetute dosi di corticosteroidi sono più efficaci rispetto ad una singola dose nel ridurre il rischio di RDS, risultato quest'ultimo purtroppo inficiato da un maggior rischio di effetti avversi materni, come infezioni e disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisaria ( Ashworth 2006). Ulteriori studi eseguiti su animali indicano la possibilità che un trattamento ripetuto di corticosteroidi potrebbe inibire o rallentare la crescita cellulare nel feto ( Fowden 1996), alterare il processo di mielinizzazione neuronale ( Dunlop 1997), provocare lo sviluppo di setti alveolari con esito in un quadro enfisematoso ( Tschanz 1995), nonché agire negativamente sull'asse ipotalamo-ipofisaria ( Ikegami 1997). Successivi studi clinici randomizzati ( Aghajafati 2002; Crowther 2006; Gunn 2002; Merce 2001; Wepner 2006) concludono che la somministrazione di ripetute dosi di corticosteroidi nelle donne a rischio di parto pretermine tra la 22 e la 30 settimana di gestazione ( ogni dose equivalente di 12mg di betametasona per via intramuscolare con 12/24 ore di intervallo tra una dose e l'altra) risulta associata ad una significativa riduzione della mortalità e della morbidità neonatale, ad un minor ricorso alla ventilazione meccanica, all'ossigenoterapia e alla somministrazione di surfactante nel neonato, mentre risulta aumentata l'incidenza del ricorso al taglio cesareo. Anche in questi studi, tuttavia, il rallentamento della crescita fetale rappresenta il principale effetto avverso della terapia: questo dato è stato confermato anche da uno studio presentato in occasione dell'Annual Clinical Meeting of the Society of Maternal-Fetal Medicine, tenutosi a Gennaio 2008 in Texas, nel quale si ribadiva un rallentamento della crescita fetale in seguito alla somministrazione di più dosi di corticosteroidi durante la gravidanza, con bambini alla nascita che presentavano un basso peso, una ridotta lunghezza e una piccola circonferenza addominale rispetto ai valori di riferimento. Per queste ragioni gli Autori di questo studio concludono quanto segue:

- le donne che rispondono bene alla prima dose di corticosteroidi non dovrebbero riceverne altre;
- la profilassi è più efficace se iniziata alla 34 settimana di gestazione;

- la strategia ottimale è quella che prevede la somministrazione di soli corticosteroidi nelle donne con rischio intermedio e di corticosteroidi in combinazione con agenti tocolitici nelle donne con alto rischio di parto pretermine.

**La validità di tale strategia trova conferma anche nelle linee guida della N.I.C.E.2008, che raccomandano soltanto in casi selezionati la somministrazione di più dosi di corticosteroidi, che altrimenti risulterebbe solo responsabile di maggiori effetti avversi, senza alcun beneficio significativo sulla mortalità e morbilità neonatale. L'impiego di una singola dose di corticosteroidi e la sua efficacia come terapia prenatale di routine in caso di PROM trova conferma anche nel Consensus Development Conference on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes report ( NICHD 1994).**

Attualmente, le linee guida della Royal College of Obstetricians and Gynecologists, raccomandano la somministrazione prenatale di corticosteroidi a tutte le donne con rischio di travaglio pretermine e di rottura prematura delle membrane tra la 24 e la 34 settimana di gestazione: è indicata la somministrazione per via intramuscolare di due dosi di betametasona da 12 mg ognuna, con un intervallo maggiore di 24 ore ma non superiore a sette giorni dall'inizio del trattamento. Inoltre, non è raccomandato l'impiego di agenti tocolitici, che dovrebbero essere presi in considerazione solo qual'ora, sfruttandone l'azione a breve termine, consentono di prolungare di qualche giorno la gravidanza e di terminare in questo modo il ciclo di corticosteroidi. La profilassi prenatale con corticosteroidi è raccomandata anche nelle gravidanze complicate da diabete gestazionale: in questo caso, però, è bene sottolineare che un cattivo controllo dei valori glicemici può vanificare del tutto l'azione dei corticosteroidi. La profilassi è invece controindicata in caso di infezioni sistemiche, compresa la tubercolosi. Infine, per quanto riguarda la via di somministrazione, quella intramuscolare è la via di scelta, mentre non è raccomandata la via orale nella pratica clinica di routine a causa dell'elevato rischio ad essa connesso di emorragia intraventricolare e di sepsi neonatale, come dimostrato in numerosi studi (22).

Rimane ancora del tutto da chiarire l'efficacia della terapia corticosteroidica antenatale per i nati prima della 23 settimana di gestazione: è questo un punto importante in un'epoca come la nostra, in cui sempre con maggior successo si è in grado di garantire la sopravvivenza anche nei casi di prematurità estrema. Uno studio di coorte condotto tra il 1998 e il 2007 (23,24) ha dimostrato una riduzione della mortalità del 82% per i nati prima della 23 settimana di gestazione da madri che hanno completato un regime di corticosteroidi prima del parto: tuttavia, il 50% dei

nati ha sviluppato un'emorragia intraventricolare o una enterocolite necrotizzante o entrambe. In accordo con l'evidenza clinica, la National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) raccomanda:

- terapia corticosteroidea a tutte le donne con rischio di parto pretermine tra la 24 e la 34 settimana;
- la terapia corticosteroidea deve essere eseguita tra l'8 e il 14 giorno dal parto, periodo questo che consente di ottenere una risposta ottimale nei neonati, che presentano una buona compliance polmonare ed un minor bisogno di surfactante (25).

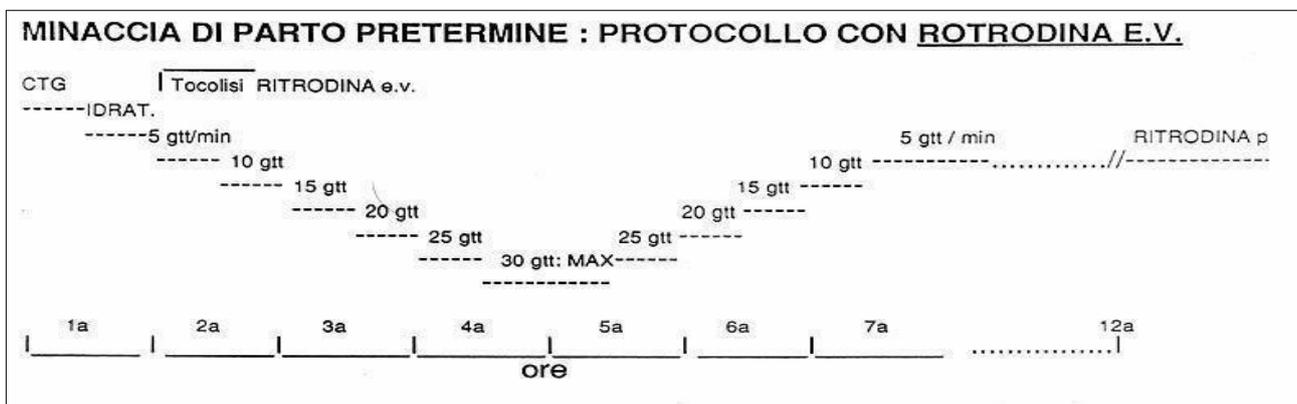
Concludendo, sulla base delle Linee Guida Internazionali e delle più recenti pubblicazioni sul management del travaglio e parto pretermine, riportiamo le seguenti raccomandazioni:

- Il trattamento va iniziato tra la 24 e la 34 settimana di gestazione in presenza di attività contrattile significativa ( $\geq 4$  contrazioni in 20 min) e di modificazioni cervicali (misurazione della cervice con sonda transvaginale  $\leq 30$ mm). Nella impossibilità di eseguire una corretta misurazione della cervice con ecografia transvaginale, un tampone per fibronectina positivo ha lo stesso significato clinico;
- Gli agenti tocolitici di prima scelta sono i calcio -antagonisti, l'Atosiban o i beta mimetici, secondo gli schemi di trattamento più appropriati (allegati 1-2-3);
- In caso di gravidanza gemellare o complicata da patologie cardiaca, tiroidea, diabetica, è raccomandabile l'utilizzo dell'Atosiban, in quanto garantisce la stessa efficacia tocolitica, ma con una riduzione significativa degli effetti collaterali materni;
- Il trattamento deve avere una durata non superiore alle 48 ore e la sua sospensione non deve essere seguita da una terapia di mantenimento, la cui inefficacia è stata dimostrata in numerosi studi;
- La terapie antibiotica di supporto è raccomandata solo in caso di rottura prematura delle membrane e non in presenza di membrane integre: qualora il parto pretermine sia indilazionabile, allora tale terapia viene raccomandata come profilassi nei confronti dell'infezione neonatale da streptococco Beta emolitico di gruppo B ( sono escluse dal trattamento le gravide con tampone negativo);
- Può essere utile instaurare una terapia tocolitica anche in presenza di una dilatazione cervicale superiore ai 4 cm, nel tentativo di dilazionare il parto per il tempo necessario a completare il ciclo di corticosteroidi per favorire la maturazione polmonare;
- Un sanguinamento modesto, in presenza di attività contrattile e di modificazioni cervicali significative, di per sé non rappresenta una controindicazione per la terapia tocolitica;

- E' indicato il cerchiaggio cervicale, come intervento profilattico degli aborti tardivi e dei parti pretermine molto precoci; il cosiddetto cerchiaggio anamnestico è stato messo in discussione e sostituito dal cosiddetto cerchiaggio terapeutico: seguire longitudinalmente le gravide a rischio anamnestico permette di individuare tempestivamente il gruppo che necessita di ripetere il cerchiaggio, perché si evidenzia un raccorciamento cervicale progressivo (la cervice è  $\leq 25$  e/o c'è un funnelling  $\geq 25\%$  tra la 16 e la 24 settimana di gestazione ) (25-26). Il controllo longitudinale ogni 7-14 gg consente inoltre di evitare i cerchiaggi d'emergenza, eseguiti quando il sacco amniotico protrude dall' OUE e gravati spesso da complicanze e da esito peggiore;
- La valutazione delle pazienti a rischio deve essere effettuata con ecografie transvaginali seriate fra 16 e 20 settimana di gestazione.

#### ALLEGATO N° 1: PROTOCOLLO: RITODRINA e.v.

(Caritis et al Am J Obst Gyn 1988)

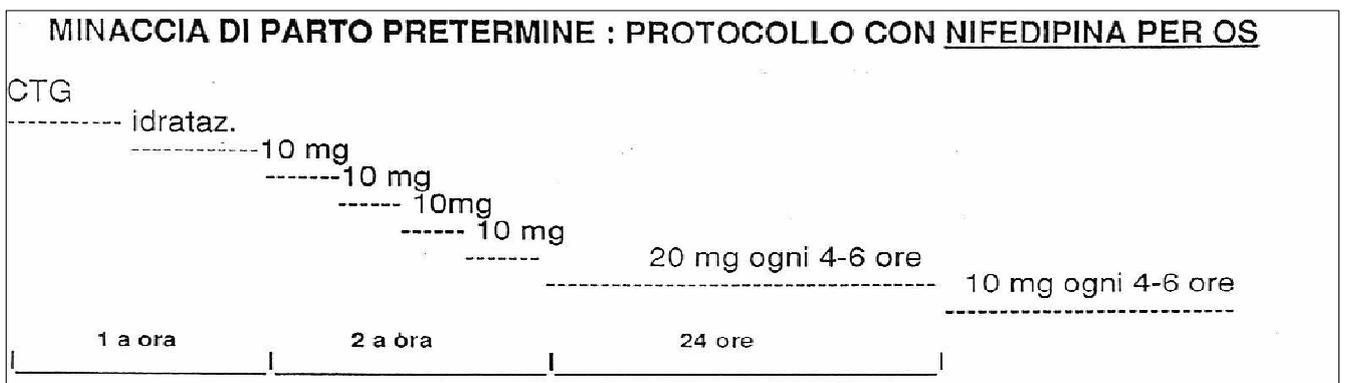


- Controllo ECG;
- 2 fl di RITODRINA in 500cc di fisiologica: la dose iniziale è di 50-100mcg/min, con un incremento di 50mcg/min ogni 10-30min, in assenza di controindicazioni (patologia tiroidea o diabete mellito) e di effetti collaterali (materni: iperglicemia, iperinsulinemia, ipokaliemia; fetali: tachicardia, emorragia intraventricolare); il massimo della dose raggiungibile è pari a 350mcg;
- controllo PA e frequenza materna ogni 30 min (freq < 120 bpm);

- dosaggio massimo efficace per 1 ora;
- riduzione di 5 mcg/min ogni 30 min fino al dosaggio minimo efficace;
- dosaggio minimo efficace almeno per 12 ore dall'inizio della terapia ev;
- massima durata terapia ev : 48 ore .

### ALLEGATO N° 2: **PROTOCOLLO: NIFEDIPINA per OS in acuto**

(Fergusson JE et al Am J Obst Gyn 1990;163:105-11)



- Misurazione della PA e della frequenza cardiaca materna;
- Adalat 10 mg per os (non sublinguale) ogni 15-20 min fino ad un massimo di 40 mg nella 1° ora;
- ad ogni dose controllo della PA e della frequenza materna;
- raggiunto l'effetto tocolitico : 20 mg ogni 4-6 ore;
- dopo 24 ore : 10 mg ogni 4-6 ore;
- il dosaggio massimo è di 120 mg/die.

**ALLEGATO N° 3: PROTOCOLLO: ATOSIBAN e.v.**

(Romero R et al Am J Obst Gyn 2000;182:1173-83)

- bolo iniziale : 6.75 mg e.v.;
- in continuum ad alte dosi : 300 mcg/min per 3 ore;
- in continuum a basse dosi : 100 mcg/min per max 45 ore;
- Trattamento per un massimo di 48 ore: possibili tre cicli se ripresa attività contrattile uterina.

■ In caso di diagnosi di minaccia di travaglio e parto pretermine tra la 24 e la 34 settimana di gestazione è raccomandato l'uso di un singolo ciclo di steroidi ( betametasona 12 mg IM, ripetuto a distanza di 24 ore, oppure 4 dosi di desametasone da 6 mg ognuno ogni 12 ore IM);

■ Gli steroidi raggiungono la loro efficacia massima 24 ore dopo la loro somministrazione ;

■ Non esistono evidenze cliniche sufficienti a supportare la somministrazione di cicli multipli settimanali in donne che non partoriscono dopo 7 giorni dal primo ciclo di steroidi;

■ Particolare cautela deve essere posta in caso di associazione tra farmaci beta-mimetici e corticosteroidi, soprattutto per quanto riguarda la somministrazione di fluidi per via intravenosa.

■ Identica profilassi corticosteroidica è raccomandata nelle gravidanze multiple.

La terapia farmacologica , alla luce di quanto riportato, risulta quindi il cardine del management del travaglio e del parto pretermine, benché ancora discussi siano il ruolo e l'efficacia di alcuni farmaci in termini di prolungamento della gravidanza,

prevenzione della minaccia di parto pretermine , miglioramento dell'outcome neonatale. Da qui l'esigenza di intervenire sulla prevenzione del parto pretermine e di conseguenza sui possibili fattori di rischio, che vengono in parte identificati nelle infezioni, nella patologia cervicale, in una anamnesi positiva per aborti tardivi e/o parti pretermine, e in parte ricercati anche nell'ambito della sfera non patologica, con particolare riferimento ai fattori psicologici e nutrizionali. E' stata infatti avanzata l'ipotesi di una possibile relazione di causa-effetto tra lo stress materno e il parto pretermine ( Ghung 2001; Rondo 2003) : lo stress psicologico e fisico incrementa infatti il rilascio di catecolamine, responsabili dello sviluppo delle contrazioni uterine, quindi di una riduzione dell'apporto di ossigeno e di nutrienti al feto, con conseguente aumento del rischio di parto pretermine ( Omer 1986). Importante quindi modificare se necessario lo stile di vita, consigliando alla paziente maggiore riposo nel corso della giornata, la completa astensione dal fumo o dall'uso di droghe, una corretta alimentazione. Fondamentale è ,inoltre, l'esecuzione nel III trimestre di gravidanza di un esame colturale vaginale per la diagnosi di un eventuale vaginosi batterica asintomatica, che dovrà essere adeguatamente trattata con terapia antibiotica.

#### Bibliografia:

- 1. Guidelines N.I.C.E.** *Perinatal mortality surveillance, England, Wales, and Northern Ireland*, CEMACH, Giugno 2008;
- 2. Office for National Statistics.** *Mortality statistics: childhood, infant and perinatal. Review of registrars' general on deaths in England and Wales, 2003.* London 2005;

- National Centre for Health Statistics**, Health United States, 2004. *With chart book on trends in the health of Americans*. Maryland: COC 2004;
- 3. Hack M, Faranoff AA.** *Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1999.* Early Hum Dev. 1999 Jan;53(3):193-218;
- Lumley J.** Epidemiology of preterm birth. *Baillier's Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1993 Sep;7(3):477-98;
- Alderson P., Higgins J., editors,** Cochrane Reviewer's Handbook; December 2005;
- 4. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al.** *The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth.* National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. May 1998;178(5):1035-40;
- Carroll SG, Sebire NJ, Nicolaides KH.** *Preterm delivery: incidence and complications, causes and prevention.* Parthenon Publishing 1996;
- Weismiller DG.** *Preterm labor.* American Family Physician. 1999 Feb 1;59(3):593-602;
- Higgins JPT, Green S, editors.** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version. The Cochrane Collaboration, 2008.
- 5. WHO recommended definitions,** terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56(3):247-53;
- 6. Steer PJ.** *The epidemiology of preterm labour.* *BJOG: an International journal of obstetrics and gynecology* 2006 Dec;113 Suppl 3:1-3;
- RevMan** The Cochrane Collaboration 2008.
- 7. Ross MG, Cousins L, Baxter-Jones R, Bemis-Heys R, Catanzarite V, Dowling D.** *Objective cervical portio length measurements: Consistency and efficacy of screening for a short cervix.* *J Reprod Med*, 2007 May;52(5):385-9;

8. **Rust O, Atlas R, Wells M, Kimmel S.** *Second trimester dilatation of the internal os and a history of prior preterm birth.* *Obstetrics and gynecology* 2002;99(4 Suppl):14S;
  
- Althuisius S, Dekker G, Hummel P.** *Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial.* *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001 Nov;185(5):1106-12.
  
9. **Ross MG, Cousins L, Baxter-Jones R, Bemis-Heys R, Catanzarite V, Dowling D.** *Objective cervical portio length measurements: Consistency and efficacy of screening for a short cervix.* *J Reprod Med*, 2007 May;52(5):385-9.
  
10. **Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al.** *The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery.* National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996 Feb 29;334(9):567-72;
  
11. **Rust OA, Atal RO, Jones KJ, Balducci J.** *A randomised trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second trimester preterm dilatation of the internal os.* *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 183:830–5
  
12. **Shirodkar VN,** *A new method of operative treatment;* *Antiseptic* 1955; 52:299-300
  
13. **McDonald IA,** *Cervical cerclage; Cervical cerclage for preventing pregnancy loss in women.* The Cochrane Collaboration.2008.
  
14. **Alfirevic Z, Health VC, Cicero S, et al.** *Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix randomized controller trial.* *Lancet* 2004 Jun 5;363(9424):1849-53 .
  
15. **Eskandar M, Shafiq H, Almushait MA.** *Cervical cerclage for prevention of preterm birth in women with twin pregnancy.* *Int J Gynecol Obstet* 2007 Nov;99(2):110-112.
  
16. **Ruddok N, Shi S, Jain S, et al.** *Progesterone but not 17 Alpha hydroxyprogesterone caproate inhibits human myometrial contractions.* *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct;199(4):391.e1-7.

17. **O'Brian J, De Franco E, Adair D, et al.** *Progesterone reduces the rate of cervical shortening in women at risk for preterm birth:secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Am J Obstet Gynecol.2007; 197:S7.
18. **Gomez R, Romero R, Medina L, Carstens M, Espinoza J,Roias I.** *Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection.*J Matern Fetal Neonatal Med.2007 Feb;20(2):167-73.
19. **Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL.** *A review of premature birth and subclinical infection.* Am J Obstetrics Gynecology. May 1992;166(5):1515-28.
20. **Kenyon S, Boulvain M, Neilson J.** *Antibiotic for preterm rupture of membranes.* Cochrane Collaboration 2008.
21. **Liggins GC, Howie RN.** *A controller trial of antepartum glucocorticoidi treatment for prevention of the respiratory distress sindrome in premature infants.*Pediatrics 1972 Oct;50(4):515-25.
22. **Roberts D, Dalziel S.** *Antenatal corticosteroides for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.* Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.
23. **Egerman RS, Mercer BM, Doss JL, Sibai MB.** *A randomized, controller trial of oral and intramuscular dexamethasone in the prevention of neonatal respiratoty distress syndrome.*Am J Obstet Gynecol 1998 Nov;179(5):1120-3 .
24. **Hayes E, Paul D, Sthal G, et al.** *Antenatal corticosteroids are associated with decreased odds of death in neonates born at 23 weeks.* Am J Obstet Gynecol.2007 197:S39.
25. **Laurie Barclay MD.** *Antenatal steroides may reduce mortality in neonates at 23 week's gestazione.*Am J Obstet Gynecol 2008.
26. **Laurie Barclay, MD.** *Decreased respiratory function in infants linked to antenatal steroid therapy.* Pediatrics 2008.
27. **Fonseca E.:***Progesterone and the risk or preterm birth among woman with a short cervix.* N Engl J Med 2007 Aug 2;357(5):462-9 .

