

12

SETTEMBRE 2020

Revisione della pubblicazione del
GIUGNO 2016

GESTIONE DEL PARTO PRETERMINE

FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE
SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI

LINEE GUIDA



DIRETTIVO FONDAZIONE

PRESIDENTE	Antonio Ragusa	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
CONSIGLIERI	Cristofaro De Stefano	Fabio Parazzini
	Herbert Valensise	Emilio Stola
	Debora Balestreri	
SEGRETARI	Paola Veronese	Antonio Belpiede



DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Elsa Viora	
PAST PRESIDENT	Vito Trojano	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
VICE PRESIDENTE	Sergio Schettini	
SEGRETARIO NAZIONALE	Carlo Maria Stigliano	
VICE SEGRETARIO	Mario Passaro	
TESORIERE	Maurizio Silvestri	
CONSIGLIERI	Gianfranco Jorizzo	Franco Marincolo
	Maria Giovanna Salerno	
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Antonio Chiàntera	



DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Antonio Chiàntera	
PAST PRESIDENT	Giovanni Scambia	
PRESIDENTE ELETTO	Nicola Colacurci	
VICE PRESIDENTE	Sandro Massimo Viglino	
TESORIERE	Mario Massacesi	
CONSIGLIERI	Irene Cetin	Massimo Franchi
	Roberto Jura	
SEGRETARIO	Enrico Vizza	
COLLEGIO DEI PROBIVIRI	Presidente: Fabio Facchinetti	
	Giuseppe Canzone	Pantaleo Greco
	Eutalia Esposito	Tullia Todros



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Nicola Colacurci	
PAST PRESIDENT	Massimo Moscarini †	
SEGRETARIO	Filippo Bellati	
TESORIERE	Mariavittoria Locci	
CONSIGLIERI	Salvatore Dessole	Giuliana Giunta
	Antonio Perino	Daniela Surico
PROBIVIRI	Domenico Arduini	Gaspare Carta
	Antonio Cianci	Giuseppe De Placido
	Nicola Rizzo	



PREFAZIONE

La **Fondazione Confalonieri Ragonese**, sebbene costituita da relativamente poco tempo (il 28 maggio del 1997) vanta al suo attivo la stesura di numerose Linee Guida, Raccomandazioni e Protocolli, dapprima redatti in piena autonomia e, successivamente, sotto l'egida delle tre principali e più rappresentative società scientifiche della Ginecologia Italiana: SIGO, AOGOI e AGUI.

L'obiettivo della Fondazione è quello di proseguire e approfondire questa attività, così preziosa per i ginecologi italiani. Continueremo nell'opera di redigere: "dichiarazioni, opinioni, Linee Guida e documenti, che esprimono la posizione delle nostre società scientifiche su argomenti di attualità in campo medico – scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente, ma anche un orientamento per le procedure future. Cercheremo di conciliare la personalizzazione della Cura, con l'aiuto che possono darci le linee comuni di indirizzo. Il rispetto delle Linee Guida potrebbe essere visto come un modo indiretto per limitare la libertà di decisione del medico quando cerca di personalizzare la cura. La 'Cura' infatti è in definitiva una prestazione squisitamente personale e non standardizzabile, come la responsabilità penale, essa si estrinseca dentro un rapporto esclusivo e non appiattibile dentro parametri definiti, se non a grandi linee. E queste "grandi linee" dovrebbero essere appunto le Linee Guida, le Raccomandazioni e le buone pratiche, redatte e certificate dalla Fondazione.

L'auspicio è quello di lavorare insieme per migliorare il già elevato standard di lavoro della Ginecologia italiana.

In accordo con la terminologia adottata dalla comunità scientifica internazionale, la produzione documentale della Fondazione sarà costituita da:

1. **Raccomandazioni:** elaborazioni di informazioni scientifiche, per assistere medici e pazienti, nelle decisioni che riguardano le modalità di assistenza appropriate in specifiche condizioni cliniche.
2. **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.
3. **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.
4. **Linee Guida:** risultato di un lavoro collettivo di esame su specifiche condizioni cliniche, allo scopo di fornire al professionista Raccomandazioni sul processo decisionale. Esse, per definizione, non sono vincolanti, devono piuttosto, attraverso la revisione sistematica della letteratura, fornire un supporto a scelte che comunque tengano conto delle necessità della paziente, delle risorse disponibili e degli elementi di contesto locale che ne possono condizionare l'applicazione.

Il Presidente
Antonio Ragusa

GRUPPO DI LAVORO

Giancarlo Conoscenti (ginecologo, Palermo)
Sara Consonni (ginecologa, Carate Brianza)
Luana Danti (ginecologa, Brescia)
Giancarlo Di Renzo (ginecologo, Perugia)
Mariarosaria Di Tommaso (ginecologa, Firenze)
Fabio Facchinetti (ginecologo, Modena)
Francesca Ferrari (ginecologa, Modena)
Maria Teresa Gervasi (ginecologa, Padova)
Anna Locatelli (ginecologa, Carate Brianza)
Margherita Tommasella (ostetrica, Bologna)
Roberto Bellù (neonatologo, Lecco)
Daniele Merazzi (neonatologo, Como)
Luigi Orfeo (neonatologo, Roma)

COORDINATORI

Anita Regalia (ginecologa, Monza)

HANNO COLLABORATO

Roberto Buzzetti (epidemiologo, Bergamo)
Monica Ceccatelli (Associazione Vivere Onlus)
Stefania Dell'Oro (specializzanda in Ostetricia e Ginecologia)
Alice Griggio (specializzanda in Ostetricia e Ginecologia)
Annalisa Inversetti (ginecologa)
Lucrezia Pignatti (ginecologa)

COORDINATORI DELLA REVISIONE

Maurizio Arduini (ginecologo, Foligno)
Alessandro Svelato (ginecologo, Roma)
Caterina De Luca (ginecologa, Perugia)

INDICE

1. PREMESSA	7
2. LE RACCOMANDAZIONI	10
3. INTRODUZIONE	16
3.1 Definizione prematurità	16
3.2 Dimensione del problema	16
3.3 Fattori di rischio	19
4. DIAGNOSI	23
4.1 Diagnosi clinica	23
4.2 Valutazione cervicometria	23
4.3 Fibronectina	23
5. CERVICOMETRIA	27
5.1 Comparazione tra valutazione cervicometrica con ecografia transvaginale (ETV), transaddominale (ETA) e transperineale (ETP)	27
5.2 Con quale frequenza deve essere valutata la cervicometria?	28
5.3 Cervicometria nel 2° trimestre in donne asintomatiche a basso rischio di PPT spontaneo	29
5.4 Cervicometria nel 2° trimestre in donne asintomatiche ad alto rischio di PPT spontaneo	30
5.5 Valutazione della cervicometria nelle donne con minaccia di PPT e suo valore nella conduzione clinica	31
5.6 Cervicometria in altri scenari clinici	32
6. TOCOLISI	35
6.1 La tocolisi previene il parto pretermine e la mortalità e morbosità neonatale?	35
6.2 Quando dovrebbero essere utilizzati i tocolitici?	35
6.3 Qual'è l'efficacia dei diversi tocolitici somministrati a donne con sospetta o confermata diagnosi di parto pretermine?	36
6.4 Quali sono gli effetti collaterali dei tocolitici paragonati tra di loro?	38
6.5 Qual è l'efficacia di un'associazione di più tocolitici?	38
6.6 È utile somministrare una terapia tocolitica di mantenimento?	39
7. PROGESTERONE	42
7.1 Qual è l'efficacia dell'uso dei Progestageni nel prevenire il parto pretermine nelle donne considerate a rischio?	42
7.2 Qual è l'efficacia dei Progestageni somministrati a donne con sospetto o diagnosi di travaglio pretermine nel migliorare gli esiti?	45
7.3 Dosaggio farmacologico	45
8. CERCHIAGGIO CERVICALE	49
8.1 Qual è l'efficacia del cerchiaggio cervicale nel prevenire il travaglio pretermine nelle donne considerate a rischio?	49

8.2	Qual è l'efficacia del cerchiaggio cervicale nel prevenire il travaglio pretermine nelle donne considerate a rischio per:	50
	• anamnesi positiva di trauma cervicale (compresa chirurgia)?	50
8.3	Qual è l'efficacia del cerchiaggio cervicale nel prevenire il travaglio pretermine nelle donne considerate a rischio per:	50
	• cervice < 25 mm prima delle 24 settimane, con anamnesi negativa?	50
8.4	Quali sono le controindicazioni all'inserimento del cerchiaggio cervicale?	51
8.5	Quale conduzione è opportuno offrire quando si effettua un cerchiaggio?	51
8.6	Quando può essere preso in considerazione un cerchiaggio addominale?	52
8.7	Quando può essere preso in considerazione un cerchiaggio di emergenza?	53
8.8	Quale conduzione è opportuno offrire quando si effettua un cerchiaggio di emergenza?	53
9.	PESSARIO	56
9.1	Qual è l'efficacia del pessario nelle donne definite a rischio di parto pretermine per cervicometria ≤ 25 mm nel secondo trimestre di gravidanza?	56
9.2	Qual è l'efficacia del pessario nelle donne dopo un episodio di minaccia di travaglio pretermine con cervicometria ≤ 25 mm?	56
9.3	Aspetti pratici	57
10.	pPROM	58
10.1	Fattori di rischio	58
10.2	Complicanze materne e neonatali correlate alla pPROM	58
10.3	Qual è l'accuratezza diagnostica dei test utilizzati per la diagnosi di pPROM?	58
10.4	Qual è il management iniziale, una volta confermata la diagnosi di pPROM?	59
10.5	Quale ruolo per l'amniocentesi?	60
10.6	Quale ruolo per i tests microbiologici e l'urinocoltura?	60
10.7	Quali test per monitorare il rischio infettivo?	60
10.8	È raccomandato l'utilizzo profilattico degli antibiotici?	61
10.9	Quale ruolo per l'utilizzo antenatale dei corticosteroidi?	62
10.10	Quale ruolo per l'utilizzo profilattico o terapeutico dei tocolitici?	62
10.11	Quale ruolo per l'utilizzo del Solfato di Magnesio?	63
10.12	Quale ruolo per l'amnioinfusione transaddominale nella prevenzione della ipoplasia polmonare?	63
10.13	Esistono delle metodiche di riparazione delle membrane dopo pPROM (Membrane Sealants)?	63
10.14	Quale è il più corretto management in caso di pPROM in pazienti con infezione da herpes simplex o HIV?	63
10.15	Quale management in pazienti con pPROM e cerchiaggio cervicale?	64
10.16	Quale è il ruolo della cardiocografia per migliorare l'outcome in caso di pPROM?	64
10.17	Le pazienti con pPROM possono essere monitorate a casa?	64
10.18	Quando è il momento più appropriato per far nascere il bambino in caso di pPROM?	65

10.19	Deve essere fatta una amnioinfusione durante il travaglio?	65
10.21	È differente la conduzione delle pazienti in caso di pPROM prima della vitalità del feto?	67
11.	TRASPORTO IN UTERO (STAM)	71
11.1	Qual è l'efficacia del trasporto in utero (STAM) ad ospedali qualificati nel migliorare gli esiti neonatali?	71
11.2	Minaccia di parto pretermine in epoca di perivitalità	73
12.	CORTICOSTEROIDI	75
12.1	A partire da quale epoca gestazionale dovrebbero essere somministrati gli steroidi antenatali? E fino a che epoca?	75
12.2	Quale tipo di corticosteroide: betametasone o desametasona?	77
12.3	Quale regime terapeutico?	77
12.4	È opportuno ripetere la somministrazione di corticosteroidi?	77
12.5	I corticosteroidi prenatali sono sicuri?	78
13.	SOLFATO DI MAGNESIO	82
13.1	La somministrazione di Solfato di Magnesio migliora gli esiti perinatali e infantili?	82
13.2	Aspetti pratici	83
14.	ANTIBIOTICI	85
14.1	A quali donne con rischio di parto pretermine dovrebbe essere somministrata una profilassi antibiotica?	85
14.2	Quale tipo di antibiotico dovrebbe essere somministrato?	86
15.	MODALITÀ DEL PARTO	89
15.1	Qual'è la modalità del parto ottimale per le donne con travaglio pretermine spontaneo?	89
15.2	Quali sono i criteri per interpretare correttamente la CTG di feti pretermine a differenti epoche gestazionali quando la madre presenta attività contrattile?	91
15.3	Interpretazione della CTG pretermine intrapartale per epoca gestazionale	92
15.4	A quale epoca gestazionale può essere utilizzato l'elettrodo sullo scalpo fetale in caso di travaglio pretermine?	93
15.5	Quale sostegno e informazione bisogna offrire ai genitori in presenza di una minaccia o certezza di parto pretermine?	94
16.	IL CLAMPAGGIO DEL FUNICOLO	99
16.1	Qual è il timing appropriato per il clampaggio del funicolo?	99
16.2	Qual è il ruolo del milking?	100
16.3	Clampaggio tardivo – punti critici	101
17.	MODELLI ASSISTENZIALI E ORGANIZZATIVI	106
17.1	Modelli di assistenza ostetrica	106
17.2	Ambulatorio Dedicato	106
	Allegato	110

ABBREVIAZIONI

AFI	amniotic fluid index
AGA	appropriate for gestational age
CLEAR	Cervical Length Education and Review
CS	corticosteroidi
CTG	cardiotocografia
DTC	diatermocoagulazione
ETA	ecografia transaddominale
ETP	ecografia transperineale
ETV	ecografia transvaginale
EV	endovena
fFT	fibronectina
FN	falsi negativi
FP	falsi positivi
GB	globuli bianchi
GBS	streptococco di gruppo B
GS	global survey
HSV	herpes simplex virus
HIV	human immunodeficiency viruses
IVH	intraventricular haemorrhage
LEEP	Loop Electrosurgical Excision Procedure
LR	Likelihood Ratio
MCS	MultiCountry Survey
MLCMs	Midwife-led Continuity Models of Care
NEC	necrotizing enterocolitis
NNSIN	Neonatal Network Società Italiana Neonatologia
NNT	number need to treat
OUE	orifizio uterino esterno
OUI	orifizio uterino interno
PC	paralisi cerebrale
PCR	proteina C reattiva
PDA	patent ductus arteriosus
PVL	periventricular leukomalacia
PROM	rottura prematura delle membrane
pPROM	rottura prematura pretermine delle membrane
RDS	respiratory distress syndrome
SGA	small for gestational age
STAM	servizio di trasporto assistito materno
SUI	segmento uterino inferiore
TIN	terapia intensiva neonatale
UCM	umbelical cord milking
VPN	valore predittivo negativo
VPP	valore predittivo positivo

1. PREMESSA

Nel 2018 la Fondazione Confalonieri Ragonese ha richiesto di revisionare la linea guida sulla gestione del parto pretermine redatta nel 2015, per meglio 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.

Questa linea guida è basata sulle più recenti e aggiornate evidenze che sono state adattate alla realtà italiana da una visione esperta su questa condizione; essa non intende rappresentare una revisione sistematica di tutti gli aspetti del parto pretermine.

Gli obiettivi specifici di questa linea guida sono:

- 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 attuabili 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 pretermine delle membrane, precedenti aborti nel 2° trimestre, traumi cervicali (conizzazione, diatermocoagulazione profonda, LEEP estese)

- considerate a rischio di parto pretermine per una ridotta lunghezza cervicale 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 terapeutamente < 37 settimane per complicanze della gravidanza, in assenza di minaccia di parto prematuro (prematuro iatrogena).

Fasi di sviluppo della prima linea guida

a) Costituzione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che è stato formato includendo noti esperti nazionali nella 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.

Le ricerche bibliografiche sono state condotte utilizzando una strategia univoca per ciascun quesito. Oltre agli studi individuati attraverso la banca dati pubmed (lingua inglese-italiano) nel periodo 1995-2015 e le 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 pre-labour 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)

È stata inoltre revisionata la linea guida “Parto pretermine” pubblicata dall’AOGOI nel 2009.

Sono state infine 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 medicine* della FIGO 2014 “Cervical length and progesterone for the prediction and prevention of preterm birth” e FIGO 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 del NICE. 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 collettiva delle raccomandazioni esaminando le proposte fatte da ciascun membro relativamente al proprio ambito di approfondimento.

Aggiornamento della letteratura per la revisione del 2020

Le ricerche bibliografiche di aggiornamento sono state effettuate nel range temporale 2016-2019. Oltre agli studi individuati dalle strategie di ricerca è stato incluso altro materiale di riferimento ritenuto utile ai fini della formulazione delle raccomandazioni: linee guida, documenti basati sul consenso di esperti, revisioni narrative e altri articoli scientifici individuati con un monitoraggio non sistematico della letteratura, pubblicate dopo il 01 gennaio 2016.

Sono state analizzate/revisionate le indicazioni cliniche riportate:

- nei Practice Bulletin dell’ACOG “Management of preterm labor (10/2016, reaffirmed 2018)”, “Prelabor rupture of membranes (01/2018)”, “Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery (08/2018)”, “Magnesium sulfate use in obstetrics (01/2016, reaffirmed 2018)”, “Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation (08/2017, reaffirmed 2018)”, “Medically indicated later- preterm and early-term deliveries (01/2019)”, “Avoidance of nonmedically indicated early-term deliveries and associated neonatal morbidities (01/2019)”, “Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns” (06/2019)

- nei Green-top Guideline del RCOG “Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation (06/2019)”, “Periviable Birth (10/2017)”, RCOG Green-top guideline 36 Group B Streptococcal Disease, Early-onset (09/2017)”
- nella Guideline del NICE GUIDELINES “Preterm labour and birth (08/2019)”,
- nelle Clinical Practice Guideline della SCOG “Antenatal Corticosteroid Therapy for Improving Neonatal Outcomes (09/2018)”, “Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies (02/2018)”, “Antibiotic Therapy in Preterm Premature Rupture of the Membranes (09/2017)”, “Obstetric Management at Borderline Viability

(09/2017), “Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage (02/2019)”, “Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection (04/2019)”

- nella linea guida dell’European Association of Perinatal Medicine “Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine (09/2017)”

Sono state infine analizzate le raccomandazioni FIGO del Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine “Identifying Risk Factors and Causes of Preterm Birth, 2017”, “Preventing Preterm Birth (Paesi a basse e medie risorse), 2017”, “Prediction and Prevention of Preterm Birth (2016)”, “Magnesium Sulphate Use in Pregnancy”.

Il metodo di grading adottato è quello della Canadian Task Force on Preventive Health Care (2014).

Quality of evidence assesement

I	Evidence obtained from at least one properly randomized controlled trial
II-1	Evidence from well-designed controlled trials without randomization
II-2	Evidence from well-designed cohort (prospective or retrospective) or case-control studies, preferably from more than one centre or research group
II-3	Evidence obtained from comparison between times or places with or without intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments (such as the results of treatment with penicillin in the 1940s) could also be included in this category
III	Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or report of expert committees

Classification of recommendations

A	There is good evidence to recommend the clinical preventive action
B	There is fair evidence to recommend the clinical preventive action
C	The existing evidence is conflicting and does not allow to make a recommendation for or against use of the clinical preventive action; however, other factors may influence decision-making
D	There is fair evidence to recommend against the clinical preventive action
E	There is good evidence to recommend against the clinical preventive action
F	There is insufficient evidence (in quantity or quality) to make a recommendation; however, other factors may influence decision-making

Per ogni argomento principale è stato anche sintetizzato un box con uno o più messaggi chiave, con l’intento di focalizzare lo stato delle cono-

scenze sul tema, al di là delle raccomandazioni che vengono poi fornite nel dettaglio sull’argomento.

2. LE RACCOMANDAZIONI

CERVICOMETRIA

- L'ecografia transvaginale (ETV) è la tecnica di prima scelta per la valutazione della lunghezza cervicale finalizzata a identificare donne a rischio di parto pretermine (PPT) spontaneo. (II-1 B)
- Nel 2° trimestre le misurazioni ripetute della lunghezza cervicale vs la singola misurazione non migliorano l'accuratezza diagnostica nella predittività di PPT. (II-2 A)
- Nei casi a rischio in cui si opta per la misurazione seriata, sembra ragionevole effettuarla tra 16 e 24 settimane con un intervallo di 1-2 settimane fra le misurazioni. (III A)
- Le attuali evidenze non forniscono una forte indicazione alla valutazione della cervicometria in tutte le donne durante l'ecografia morfologica del II trimestre; questo tipo di strategia di screening può essere presa in considerazione in ambito di ricerca. (II-3 C)
- Nelle donne asintomatiche, ma con fattori anamnestici ad alto rischio per PPT, l'ETV nel 2° trimestre ha indicazione clinica. (I A)
- Nelle donne con minaccia di PPT > 24 settimane offrire la cervicometria per l'alto valore predittivo negativo del test. (I C)
- Nelle donne con minaccia di PPT fra 24-34 settimane in presenza di cervicometria < 15 mm attuare un management intensivo, indirizzare invece le pazienti con cervicometria > 30 mm verso una gestione ambulatoriale. (II-1 B)
- Nei casi con cervicometria intermedia (16-29 mm) fare ricorso a metodiche ancillari per migliorare il valore predittivo positivo di PPT. (II-2 C)
- La cervicometria non è indicata dopo posizionamento di cerchiaggio cervicale, in caso di pPROM o in pazienti con placenta previa. (III C)

TOCOLISI

- Utilizzare tocolisi in presenza di una diagnosi consolidata di minaccia di parto pretermine entro 33⁺⁶ settimane. (I A)
- La tocolisi è raccomandata solo qualora una dilazione di 2-7 giorni permetta di 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)
- Nei casi in cui si somministrano corticosteroidi, non utilizzare tocolisi come prevenzione in assenza di attività contrattile. (III D)
- Non è utile instaurare una terapia tocolitica di mantenimento oltre le prime 48 ore. (I A)
- Non utilizzare i COX inibitori (indometacina) dopo 32 settimane gestazionali. (III D)
- È sconsigliato l'uso dei beta-mimetici. (II-1 E)

- Evitare l'uso di un'associazione di più farmaci tocolitici. (II-2 E)
- Le pazienti sottoposte a tocolisi devono ricevere valutazione periodica dei parametri vitali e bilancio idrico. (III A)
- La tocolisi è controindicata in presenza di distacco di placenta e corioamniosite clinica. (III D)

PROGESTERONE

- Gli operatori sono liberi di scegliere se somministrare o meno Idrossiprogesterone caproato (17OHP-C) (341 mg i.m./settimanale) o Progesterone micronizzato per via vaginale (200 mg/die) da 16 a 36.6 settimane nella donna con storia precedente di parto pretermine.
Anamnesi ostetrica remota positiva per parto pretermine:
 - parto improvviso avvenuto tra 16⁺⁶ e 36⁺⁶ settimane
 - parto di feto morto avvenuto nel II trimestre (prima delle 24 settimane)
 - rottura delle membrane pretermine (pre-parto)
 - dilatazione cervicale avanzata o “bulging” delle membrane II trimestre (I C)
- Si raccomanda la somministrazione di Progesterone vaginale micronizzato (200 mg la sera) o gel (90 mg/die al mattino) fino a 36⁺⁶ settimane nella donna asintomatica con riscontro di cervicometria ridotta (10-20 mm) tra 19 e 23.6 settimane. (I A)
- È consigliabile una attenta valutazione dei fattori di rischio ed un controllo della cervicometria dopo 7-14 giorni nelle donne con riscontro di lunghezza cervicale fra 20 e 25 mm. (III B)
- Non si raccomanda la somministrazione di Progestageni (17OHP-C o Progesterone vaginale) come tocolitico in travaglio di parto. (I D)
- Non si raccomanda la somministrazione di Progestageni (17OHP-C o Progesterone vaginale) come tocolitico di mantenimento dopo episodio acuto di minaccia di travaglio pretermine. (I D)
- La somministrazione profilattica di Progestageni (17OHP-C o Progesterone vaginale) in donne sottoposte a trachelectomia, conizzazione o trattamento cervicale mediante ansa diatermica non è raccomandata. (III D)

CERCHIAGGIO

- Proporre il cerchiaggio alle donne con precedente parto pretermine <34 settimane o aborto tardivo spontaneo e cervicometria < 25 mm fra 16 e 24 settimane. (I B)
- Non è raccomandato l'uso del cerchiaggio nelle gravidanze con cervicometria < 25 mm fra 16 e 24 settimane con anamnesi negativa per un parto pretermine precedente. (II-2 D)
- Offrire un cerchiaggio profilattico fra 12 e 14 settimane alle donne con una storia di 3 o più parti pretermine o aborti tardivi. (I A)
- Il cerchiaggio profilattico non è indicato nelle donne con anomalie mulleriane, precedente chirurgia cervicale, o dilatazioni e curettages multipli. (I D)
- Valutare il cerchiaggio addominale nelle donne con pregressa trachelectomia radicale o una storia di insufficienza cervicale con fallimento del cerchiaggio pregresso. (II-3 B)

- È raccomandato offrire il cerchiaggio di emergenza fino a 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. (I B)
- Non è raccomandato il bed rest, la riduzione dell'attività fisica, la sospensione dei rapporti sessuali nel trattamento dell'insufficienza cervicale. (II-2 D)
- Non è raccomandato l'utilizzo né degli antibiotici né dei tocolitici per migliorare l'efficacia del cerchiaggio profilattico o su indicazione ecografica. (II-3 D)

PESSARIO

- Prendere in considerazione l'uso del pessario nelle donne asintomatiche con cervicometria < 25 mm nel 2° trimestre. (I C)
- È indispensabile un training adeguato per il suo corretto posizionamento. (III A)

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. (I A)
- Infondere Solfato di Magnesio < 34 settimane come neuroprotezione fetale se il parto è imminente. (I A)
- Effettuare un management conservativo < 33.6 settimane in assenza di controindicazioni materno-fetali. (I A)
- In caso di pPROM > 34 settimane offrire una conduzione d'attesa - discussa e condivisa con i genitori. (I B)
- Non ci sono evidenze su quale sia la conduzione più appropriata < 24 settimane. (III C)
- Utilizzare la tocolisi in caso di pPROM solo al fine di consentire profilassi corticosteroidica e/o trasporto in utero in assenza di corioamniosite. (I B)

TRASPORTO IN UTERO (STAM)

- È opportuno organizzare un trasporto STAM su tutto l'ambito nazionale per ridurre la mortalità e morbosità neonatale. (II 2 A)
- Per garantire l'efficacia dello STAM si raccomanda di organizzare una rete di assistenza attiva 24 ore su 24. (III A)
- Si raccomanda di sviluppare protocolli clinici e organizzativi specifici tra Hub e Spoke per le differenti situazioni cliniche. (III A)

CORTICOSTEROIDI

- La terapia corticosteroidea prenatale è raccomandata per le donne a rischio di parto prematuro tra 24 e 34⁺⁶ settimane di gestazione. (I A)
- Per epoche gestazionali inferiori a 24 settimane valutare caso per caso. (II-2 B)
- La terapia corticosteroidea prenatale è raccomandata quando il parto prematuro è previsto entro 24 ore e fino a 7 giorni dopo il trattamento. (II-1 A)
- Utilizzare Betametasone (12 mg im x 2) o Desametasone (6 mg im x 4) secondo gli schemi standard proposti. (I A)
- La terapia corticosteroidea prenatale è raccomandata anche nelle donne con pPROM. (I A)
- La terapia corticosteroidea prenatale non è controindicata in donne con corionamniosite subclinica o clinica, senza però posticipare il parto rispetto alle indicazioni cliniche e con contemporanea terapia antibiotica a largo spettro. (II-2 C)
- La terapia corticosteroidea prenatale non è controindicata in donne con disturbi ipertensivi. (I A)
- La terapia corticosteroidea prenatale è raccomandata in donne con diabete pregestazionale e gestazionale. Si raccomanda di prevenire l'iperglicemia materna. (I A)
- La terapia corticosteroidea prenatale è raccomandata nelle donne anche in presenza di un feto con restrizione di crescita. (II-2 B)
- Considerare la ripetizione di un singolo ciclo di corticosteroidi 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. (I C)

SOLFATO DI MAGNESIO

- In caso di parto pretermine imminente < 33+6 settimane è indicato somministrare Solfato di Magnesio. (I A)
- Non ritardare il parto per somministrare Solfato di Magnesio in presenza di indicazioni emergenti materno/fetali. (III E)
- Somministrare un carico di 4 g in 20-30 minuti seguito da 1 g/ora per una durata massima di 24 ore. (II- 2B)
- Nel caso di un parto pretermine programmato per indicazioni fetali o materne, somministrare Solfato di Magnesio entro 4 ore prima del parto. (I A)
- Considerare di ripetere la somministrazione dopo che sono trascorse 12 ore dalla precedente. (III-B).
- Monitorare attentamente le condizioni materne (parametri vitali, FR, ROT, diuresi) e fetali. (III A)
- La somministrazione di Solfato di Magnesio con finalità di neuroprotezione fetale non deve in alcun modo influenzare le decisioni cliniche sulla rianimazione neonatale. (II-1 B)

ANTIBIOTICI

- L'antibiotico profilassi non è raccomandata nelle donne con minaccia di parto pretermine a membrane integre in assenza di infezione clinicamente manifesta. (I E)
- In presenza di pPROM è opportuno somministrare terapia antibiotica in quanto prolunga il periodo di latenza, ha effetti benefici materni e perinatali a breve termine e non ha effetti negativi a lungo termine. (I A)
- La scelta del farmaco dovrebbe includere l'associazione di antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire gram +, gram – e anaerobi. (I A)
- Evitare associazione Betalattamici + Acido Clavulanico. (I E)
- È indicata la profilassi intrapartum con Ampicillina 2 g/e.v. da proseguire 1 gr/e.v. ogni 4 ore fino al parto indipendentemente dalla positività o meno del tampone vaginale/rettale per GBS. (I A)

MODALITÀ DEL PARTO

- 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. (II-1 A)
- 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. (II-2 C)
- Nella presentazione podalica il taglio cesareo riduce la mortalità neonatale. (II-2 A)
- L'applicazione di ventosa ostetrica < 35 settimane è sconsigliabile per l'aumento delle complicanze associate all'uso dello strumento. (II-2 D)
- È raccomandato conoscere i dati di sopravvivenza e morbosità della popolazione di neonati prematuri assistiti presso la propria struttura per poter effettuare un colloquio congiunto ostetrico/neonatologico specifico con i genitori. (III A)
- È opportuno effettuare un counselling appropriato con i genitori e coinvolgerli nella scelta della modalità del parto. Il counselling deve includere i dati degli esiti neonatali del Centro per classi di peso ed epoca gestazionale. (III A)
- Personalizzare la conduzione valutando la sopravvivenza e gli esiti a distanza dell'epoca gestazionale specifica, in particolare < 28 settimane. 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. (III A)
- Nell'interpretare il tracciato cardiocografico, riconoscere la normale fisiologia del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso a quell'epoca gestazionale e l'interferenza dei farmaci. (II-3 B)
- Prima di iniziare un monitoraggio elettronico continuo in base all'epoca gestazionale, 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. (III B)
- 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. È opportuno che questo supporto sia offerto a partire dalla degenza in ostetricia e prosegua sul piano socio-assistenziale anche dopo il periodo di ricovero ospedaliero della madre e/o del neonato. (III A)

- Si raccomanda la stesura e la condivisione di protocolli comuni tra personale sanitario ostetrico, neonatologico e genitori per la corretta gestione della prematurità. (III A)

CLAMPAGGIO DEL FUNICOLO

- Dopo la nascita per via vaginale di un neonato > 34 settimane, con buon adattamento alla nascita e FC a 30'' maggiore di 100 bpm, clampare il funicolo tra 60 e 180''. Se non vi è un buon adattamento alla nascita, asciugarlo e stimolarlo adeguatamente per favorire la comparsa dell'attività respiratoria e clampare il cordone qualora continui a restare apnoico. (I B)
- Dopo la nascita per taglio cesareo di un neonato > 34 settimane con buon adattamento alla nascita e FC a 30'' maggiore di 100 bpm, clampare il funicolo a 60''. Se vi è un buon adattamento alla nascita asciugarlo e stimolarlo adeguatamente per favorire la comparsa dell'attività respiratoria prima di clampare il cordone. (II-2 C)
- Dopo la nascita sia per via vaginale che per taglio cesareo di un neonato < 34 settimane attendere almeno 30'' prima di clampare il cordone. Durante questo periodo si raccomanda di mantenere adeguata la temperatura corporea, di stimolare in modo appropriato il neonato ed assicurare la pervietà delle vie aeree. (I A)
- I dati a oggi disponibili non raccomandano l'utilizzo routinario del milking nei neonati pretermine, soprattutto a basse epoche gestazionali (< 32 settimane), poiché la procedura si è dimostrata associata a un più alto tasso di emorragia intraventricolare grave. (I A)
- Il clampaggio tardivo è controindicato in caso di anomalie di placentazione o patologie annessiali (placenta previa, vasa previa o distacco). (III D)
- L'ora del clampaggio dovrebbe essere rilevata e documentata per tutti i parti. (III A)
- Si può effettuare il prelievo per il pH arterioso dal cordone ombelicale senza clampare il cordone. (II-3 A)

MODELLI ASSISTENZIALI E ORGANIZZATIVI

- Si raccomanda di garantire alle donne modelli di continuità dell'assistenza ostetrica in gravidanza, durante il parto e in puerperio al fine di ridurre il parto pretermine. (I A)
- Si auspica l'istituzione di ambulatori dedicati alla cura delle donne a rischio di parto pretermine che si avvalgano di protocolli standardizzati. (II-2 B)
- Si raccomanda di non prescrivere il riposo a letto per prevenire il parto pretermine. (I D)

3. INTRODUZIONE

3.1 Definizione prematurità

Si definisce “pretermine” un parto che avviene prima delle 37 settimane 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 (es. pre-eclampsia) e/o fetale (es. 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.

In relazione alle differenti complicanze e implicazioni prognostiche nel CEDAP 2016, la prematurità viene divisa secondo le definizioni dello European Perinatal Health Report 2013:

- parto pre-termine (tra 23 e 36⁺⁶ settimane di gestazione)
- parto estremamente pre-termine (“very low” tra 23 e 27⁺⁶ settimane di gestazione)
- parto molto pre-termine (“low” tra 28 e 31⁺⁶ settimane di gestazione)
- parto moderatamente pretermine (“late preterm” tra 32 e 36⁺⁶ settimane di gestazione)

Il limite inferiore del parto estremamente pretermine 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 “perivable period” l’epoca gestazionale compresa tra 22 e 25 settimane, in cui la sopravvivenza varia per settimana da 18%, 41%, 67% e 79% (Raju 2014, Lemyre 2017). I dati italiani del Network Neonatale Italiano riportano per il periodo 2014-2018 su un totale di 2229 nati vivi una sopravvivenza per settimana nel “perivable period” rispettivamente di 11%, 29%, 51% e 69% (NNI 2018).

Circa l’85 % dei parti prematuri appartengono alla classe “late preterm” o “moderate preterm”, il 10% alla low preterm e solo il 5% alla very-low preterm.

3.2 Dimensione del problema

Nei paesi ad alto reddito il 6-11% dei neonati nati vivi nasce prima di 37 settimane; i due terzi o i tre quarti dei decessi neonatali si verifica in questa fascia di popolazione (dati da *EURO-PERISTAT 2015*). I bambini nati prima delle 32 settimane di gestazione sono a rischio particolarmente elevato di esiti avversi, con tassi di mortalità infantile intorno al 10-15% e di paralisi cerebrale al 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 ad un maggior rischio di mortalità prematura a distanza e di sviluppare malattie croniche (Crump 2011, 2013).

Dati parziali italiani sulla mortalità e gli esiti ne-

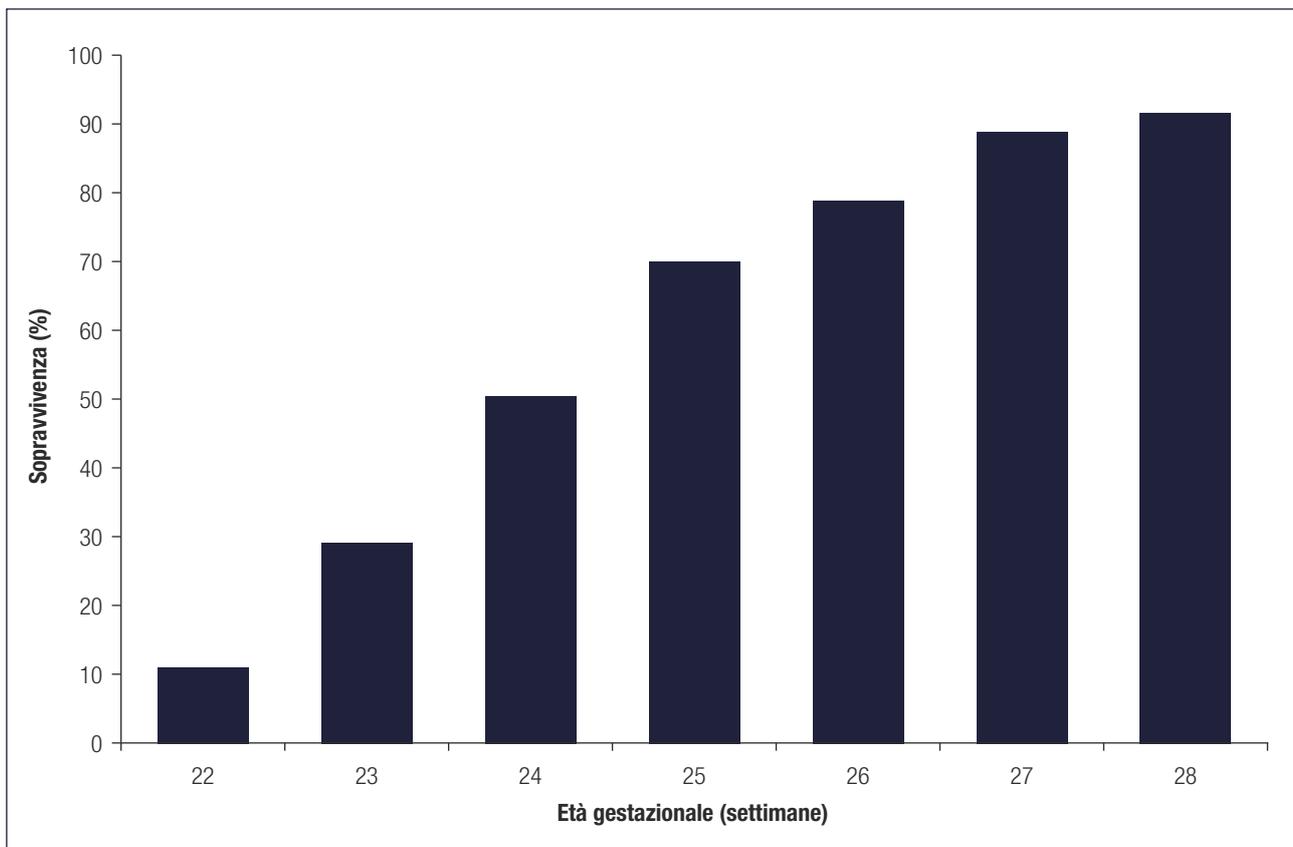


Figura 1. Dati italiani sopravvivenza very low preterm per classi di peso. Neonatal Network Italiano Anni 2014-2018

onatali alla dimissione ospedaliera per classe di epoca gestazionale sono riportati dal Neonatal Network Società Italiana Neonatologia (NNSIN) a cui aderiscono molti Centri che assistono i neonati compresi tra 22 e 36 settimane di gestazione. Nella Tabella 1 sono riportati i dati relativi al 2017 (Di Lallo 2018).

Vi sono differenze nell'incidenza di prematurità tra i diversi Paesi Europei: 5.5% in Svezia, 7.8% in UK, 9.2% in Germania (Chang 2013). Non sono note le cause di questa differenza tra Paesi economicamente forti, con un buon accesso alle cure e alto livello di istruzione della popolazione. Molti Paesi hanno riportato un aumento dei tassi di parto pretermine negli ultimi due decenni (Auger 2011, Keirse 2009, 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 2016 riportano una percentuale di parti pretermine pari al 7%, di cui la componente dei parti < 32 settimane è pari allo 0,8%, rispetto al 6,5% e lo 0,85% dei dati Cedap 2005.

Numerose sono le ragioni che giustificano l'aumento del tasso di nascita pretermine. Fra le altre, l'aumento di gravidanze gemellari associate alle terapie per l'infertilità o per l'avanzamento dell'età materna nella ricerca di gravidanze (Europeristat 2015). 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

Tabella 1. Frequenza dei principali esiti neonatali e distribuzione per classe di EG. Dati NNSIN Anno 2017

		Età gestazionale (settimane)					
		22-24 (N=63)	25-27 (N=191)	28-31 (N=703)	32-33 (N=805)	34-36 (N=3.474)	22-36 (N=5.236)
Patologia respiratoria	N	58	181	657	522	799	2.217
	%	92,1	94,8	93,5	64,8	23,0	42,3
Diagnosi: TTN	N	0	2	61	141	358	562
	%	0,0	1,0	8,7	17,5	10,3	10,7
RDS	N	58	176	568	352	365	1.519
	%	92,1	92,1	80,8	43,7	10,5	29,0
Broncodisplasia	N	23	82	95	5	1	206
	%	36,5	42,9	13,5	0,6	0,0	3,9
Crisi di apnea	N	27	106	296	87	78	594
	%	42,9	55,5	42,1	10,8	2,2	11,3
PNX	N	5	5	14	7	32	63
	%	7,9	2,6	2,0	0,9	0,9	1,2
PDA	N	38	91	181	41	62	413
	%	60,3	47,6	25,7	5,1	1,8	7,9
Sepsi Early-Onset	N	9	10	24	14	41	98
	%	14,3	5,2	3,4	1,7	1,2	1,9
Sepsi Late-Onset	N	17	50	111	22	28	228
	%	27,0	26,2	15,8	2,7	0,8	4,4
EIV (III-IV grado)	N	21	25	22	5	4	77
	%	33,3	13,1	3,1	0,6	0,1	1,5
ROP (> II grado)	N	9	17	5	0	0	31
	%	14,3	8,9	0,7	0,0	0,0	0,6
LPV	N	3	14	53	16	12	98
	%	4,8	7,3	7,5	2,0	0,3	1,9
NEC	N	11	16	37	8	4	76
	%	17,5	8,4	5,3	1,0	0,1	1,5
Mortalità	N	30	49	36	6	8	129
	%	47,6	25,7	5,1	0,7	0,2	2,5

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 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 li-

mitati: diverse revisioni hanno infatti concluso che la diffusione degli sforzi per la prevenzione sono stati in gran parte fallimentari (Iams 2008, Behram 2007). Peraltro è stato calcolato che, pur in presenza di una adeguata compliance delle misure preventive validate, l'incidenza si ridurrebbe tutt'al più dello 0.5%.

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 implementare le strategie per la prevenzione (Jakobsson 2008, Schaaf 2011).

3.3 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, ma poiché l'identificazione dei fattori di rischio è parte integrante nella diagnosi si sono sintetizzate in una tabella alcune considerazioni sui principali fattori di rischio riportati in letteratura nelle gravidanze singole (Tabella 2). I tentativi di mettere a punto dei punteggi (Risk Scoring System) per stratificare il rischio in basso, medio, alto

Tabella 2. Considerazioni sintetiche sui principali fattori di rischio nelle gravidanze singole

Età materna	<ul style="list-style-type: none"> - Le donne < 18 anni e > 40 anni hanno un rischio più elevato di PPT - L'associazione tra l'età materna e il rischio di PPT non è consistente tra gruppi etnici
Etnia	<ul style="list-style-type: none"> - La popolazione nera ha un rischio consistentemente più alto rispetto a quella bianca - 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 chiare; i fattori genetici si intrecciano con quelli ambientali
Immigrazione	<ul style="list-style-type: none"> - Esistono differenze di esiti della gravidanza (incluso il PPT) tra le donne immigrate e le donne autoctone, anche dopo l'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	<ul style="list-style-type: none"> - 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, il PPT è notevolmente più frequente tra le donne socialmente svantaggiate
Educazione	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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.
Accesso alle cure prenatali	<ul style="list-style-type: none"> - L'accesso alle cure prenatali è un limite per donne che sono ad alto rischio di partorire 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 - La continuità assistenziale in gravidanza da parte di un'ostetrica riduce l'incidenza di PPT
Fumo	<ul style="list-style-type: none"> - 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

(segue)

Tabella 2. (continua)

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 - Una ridotta assunzione di DHA è associata a un aumentato rischio di 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 (OR 4.5-6.2) - 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 - Aumenta la probabilità di PPT aver avuto aborti indotti del 2° trimestre, precedenti cerchiaggi per incontinenza cervicale, precedenti interventi sulla cervice (conizzazione, diatermocoagulazione profonda, LEEP estese) - 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	- I disturbi ipertensivi della gravidanza sono i principali fattori associati a PPT (soprattutto per le complicanze accessorie come il distacco di placenta): ipertensione gestazionale (OR 1.7-2.1), pre-eclampsia (OR 2.8-5.7) - Il ritardo di crescita intrauterino è associato a un aumento di PPT, direttamente proporzionale alla precocità della diagnosi - La sovradistensione uterina da polioidramnios aumenta il PPT - La presenza di miomi > 5 cm, malformazioni uterine aumentano la probabilità di PPT - Metrorragie ricorrenti del 1°, 2° e 3° trimestre, in particolare se dipendenti da placenta previa, sono associate a PPT
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
Intervallo tra gravidanze	- Un intervallo < 6 mesi tra due gravidanze comporta un maggior rischio di PPT
Infezioni	- Vaginosi batterica precoce è associata a maggior rischio di PPT - Infezioni delle vie urinarie aumentano il rischio di pielonefrite che aumenta il PPT

in funzione della presenza di uno o più fattori non si sono dimostrati utili per i bassi valori predittivi positivi. Il working group della FIGO (2016) ha sottolineato come fattori di rischio individuali significativi (precedente parto pretermine, pre-eclampsia,

diabete) hanno una bassa prevalenza ma alto impatto sugli esiti, mentre fattori di rischio di popolazione (riduzione del livello di istruzione, aumento della povertà, aumento delle fasce estreme di età materna, aumento della obesità) hanno un basso

rischio individuale, ma aumentano in generale la prevalenza di PPT. Due terzi dei parti pretermine sono associati a fattori di rischio di cui non si conosce la base biologica. Promettenti ricerche stanno riguardando lo studio del microbiota vaginale. Modificazioni patologiche nella sua composizione, principalmente correlate alla riduzione di *L. Crispatus* sembrano essere significativamente correlate ad un aumentato rischio di parto pretermine.

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 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e896
- Canadian Task Force on Preventive Health Care Procedure Manual March 2014 Centers for Disease Control and Prevention. *Preterm birth*. <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pretermbirth.htm> (Accessed on April 14, 2016).
- Chang HH, Larson J, Blencowe H, Spong CY, Howson CP et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index *Lancet* 2013; 381(9862):223-34.
- 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 Lallo D, Fabiano A, Franco F, Paolillo P. L'importanza del NNSIN per il miglioramento delle cure. *Magazine della Società Italiana di neonatologia*, n 61 - settembre 2018
- 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
- Euro-Peristat Project. *European Perinatal Health Report. Core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015*. November 2018.
- Fettweis JM The vaginal microbiome and preterm birth *Nature Med*. 2019 Jun;25(6):1012-1021
- 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
- Kar S, Wong M, Rogozinska E, Thangaratnam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Mar;198:40-6
- 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
- Lockwood CJ. Risk factors for preterm birth and new approaches to its early diagnosis. *J Perinat Med* 2015; 43:499.
- 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. *Natal Vital Stat Rep* 2007;56:1–103
- NICE Preterm labour and birth: methods, evidence and recommendations. Draft for consultation 1 giugno 2015 Network Neonatale Italiano (NNI) Dati sopravvivenza alta prematurità 2018 Comunicazione personale
- 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
- Tabatabaei N Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study *BJOG*. 2019 Feb;126(3):349-358.
- Temming LA, Dicke JM, Stout MJ, Rampersad RM, Maccones GA, Tuuli MG, Cahill AG Early Second- Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):865.
- 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
- Wong LF, Wilkes J, Korgenski K, et al. Risk factors associated with preterm birth after a prior term delivery. *BJOG* 2016; 123:1772
- World Health Organization. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015

4. 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 delle perdite vaginali e 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-BP1 fosforilata, 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).

4.1 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% (≤ 1 cm) o dilatazione cervicale ≥ 2 cm 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 modifi-

cazioni 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).

4.2 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 >15 mm è in grado di escludere un parto imminente, mentre una cervicometria ≤ 15 mm indica la necessità di attivare il trattamento profilattico e terapeutico più avanti descritto nella linea guida (NICE 2019).

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; il numero di donne con test negativo che partorisce entro una settimana varia dall'1 al 4% ma il valore predittivo positivo non è altrettanto alto (Tsoi 2005, Sotiriadis 2010).

4.3 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 a 16 settimane di gestazione, poi risulta assente nelle

epoche successive, per poi ricomparire a termine di gravidanza quando iniziano i prodromi di travaglio. La fFN è considerata un marker dell'alterazione dell'interfaccia deciduo-coriale dovuta a infezione/inflammatione, distacco di placenta o cause meccaniche. Questo test è 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 (Tabella 3).

Recentemente è stato proposto l'utilizzo quantitativo della fibronectina, ma gli studi non mostrano un miglioramento nell'identificazione del parto pretermine entro 7 giorni rispetto al dato qualitativo.

La revisione Cochrane di Berghella (2019) evidenzia come l'utilizzo della fFN possa aiutare ad escludere la probabilità di parto pretermine prima

delle 37 settimane gestazionali. Tuttavia, ad oggi, l'unico protocollo per la gestione delle donne con rischio di parto pretermine dimostrato da dati di prova randomizzati si basa principalmente sulla lunghezza cervicale ecografica transvaginale, con uso della fibronectina fetale solo nelle donne con lunghezza cervicale tra 16 mm e 29 mm.

In caso di clinica sospetta per minaccia di parto prematuro con epoca gestazionale inferiore o uguale a 29⁺⁶ settimane, la paziente andrebbe comunque ricoverata e osservata/trattata secondo le raccomandazioni esplicitate nei successivi capitoli.

In caso di clinica suggestiva ad epoche maggiori o uguali a 30 settimane, l'associazione di fFN e cervicometria raggiunge un valore predittivo negativo del 100% per l'identificazione di donne ad alto rischio di parto entro 48 h. Pertanto, in caso di test negativo, la donna può essere rinviata al

Tabella 3. Utilizzo Fibronectina

Indicazioni	- Manifestazioni sintomatiche di parto pretermine tra 24 e 34 settimane, a membrane integre e lunghezza cervicale < 3 cm
Controindicazioni assolute	- 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: - Coito - Visita vaginale - Cervicometria TV
Risultato negativo	- Basso rischio di parto entro 7 giorni NB Un risultato falso negativo può dipendere da: - Uso di lubrificanti o disinfettanti vaginali

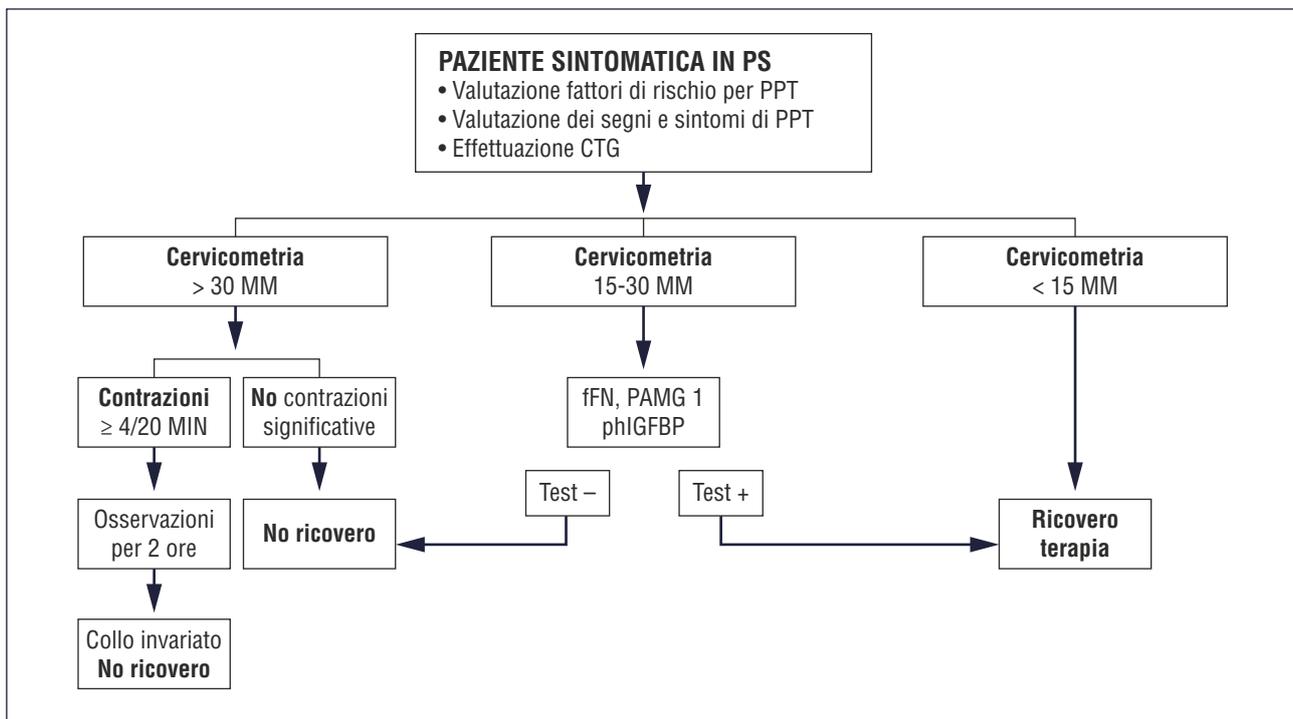


Figura 2. Algoritmo diagnosi-intervento per il parto pretermine

domicilio raccomandandole di tornare in caso i sintomi di parto prematuro permanessero o si ripresentassero. In caso di test positivo, valgono le raccomandazioni del parto pretermine discusse successivamente (NICE 2019).

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 essere più economici

Un ragionevole algoritmo per la diagnosi di parto pretermine (modificato SLOG 2014, supportato nel 2016 dalla Society of Maternal and Fetal Medicine) 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 < 30 mm 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 (Figura 2).

L'ETV della cervice deve essere eseguita con il gel solo dentro il guanto per non inquinare l'esito del test biochimico; l'esplorazione vaginale va eseguita solo dopo ETV e il test biochimico.

Bibliografia

- Berghella V, Saccone G. *Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 7.
- Chao TT, Bloom SL, Mitchell JS et al. *The Diagnosis and Natural History of False Preterm Labor* Obstet Gynecol 2011;118:1301-8

- Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, et al. *Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine*. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017 Sep;30(17):2011-2030
- Iams JD, Berghella V. *Care for women with prior preterm birth*. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:89-100.
- NICE. *Preterm labour and birth: methods, evidence and recommendations*. Guidelines N 25 2015 (Last updated August 2019).
- Queensland Maternity and Neonatal clinical guideline *Assessment and management of preterm labour* 2014 www.health.qld.gov.au/qcg
- SMFM Preterm Birth Toolkit 2016
- 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.
- Wing DA, Haeri S, Silber AC, et al. *Placental Alpha Microglobulin-1 Compared With Fetal Fibronectin to Predict Preterm Delivery in Symptomatic Women*. Obstet Gynecol. 2017 Dec;130(6):1183-1191.

5. CERVICOMETRIA

Il rischio di 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 ma la sua applicabilità clinica come screening deve essere ancora definita e articolata.

5.1 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, riproducibile, poco costosa, ben accettata dalla paziente e 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). L'ETV 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). È 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 – sludge; fango amniotico, segno di possibile colonizzazione microbica intraamniotica – (Kusanovic 2007). La presenza di funneling non è risultata essere un fattore di rischio indipendente per parto pretermine spontaneo. Al contrario, lo sludge è fattore di rischio indipendente per parto pretermine spontaneo, rottura pretermine nelle membrane e corioamnionite istologica in pazienti a rischio di parto pretermine. Il training per imparare ad effettuare misurazioni appropriate con ETV è breve, sebbene si sia rilevato che per l'83% di ecografisti certificati per la misurazione cervicometrica più di una immagine su 4 non corrispondeva agli standard di qualità necessari (Iams 2013). È quindi consigliata l'acquisizione della certificazione per gli operatori con la Fetal Medicine Foundation (<https://fetalmedicine.org/education/cervical-assessment>) oppure attraverso il Cervical Length Education and Review (CLEAR, <https://clear.perinatalquality.org/>).

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 a rischio di PPT spontaneo (II-1 B)**

5.2 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 stata rilevata essere sostanziale (Valentin 2002).

Esiste una sola revisione sistematica e metanalisi che ha comparato l'accuratezza nella predittività di PPT di misurazioni seriate versus un'unica misurazione eseguita fra 18 e 24 settimane; nel documento sono selezionati 7 studi, per un totale di 3.374 donne con gravidanza singola a basso e alto rischio di PPT (Conde-Agudelo 2015). Gli Autori concludono che: a) 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; b) 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 anomalità 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 seriatata 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 revisione sistematica gli Autori segnalano la scarsa numerosità campionaria di alcuni studi selezionati e la potenziale perdita di dati rilevanti dovuta all'esclusione per difetti metodologici di stu-

di 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 (II-2 A)**
- **Nei casi a rischio in cui si opti per la misurazione seriata, sembra ragionevole effettuare tra 16 e 24 settimane con un intervallo di 1-2 settimane fra le misurazioni (III A)**

5.3 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 2019).

La più recente meta-analysis (5 studi di elevata qualità con 974 pazienti asintomatiche, gravidanza singola e cervicometria < 25 mm nel II° trimestre) ha dimostrato che la somministrazione di Progesterone vaginale riduce il rischio di PPT <33 settimane e di sindrome da distress respiratorio. (Romero 2018).

Se in un setting sperimentale il Progesterone dato a donne con cervice > 10 mm e ≤ 20 mm riduce il PPT < 35 settimane due recenti studi prospettici di coorte condotti presso singole istituzioni, su

1.569 e 2.100 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).

Due studi retrospettivi più recenti, effettuati entrambi su un campione molto numeroso, hanno mostrato risultati differenti. In uno, in cui il gruppo di controllo era rappresentato da donne che rifiutavano lo screening, non è stata dimostrata una riduzione del tasso di parto pretermine (Temming 2016). Nel secondo studio, in cui il gruppo di controllo erano donne che avevano effettuato una ecografia morfologica prima dell'implementazione dello screening, è stata rilevata una riduzione significativa del rischio di parto pretermine sia sotto 37 settimane (OR 0.79 [0.72- 0.86]) che sotto le 34 (OR 0.72 [0.60-0.86]) (Son 2016).

Studi di economia sanitaria effettuati negli USA hanno sottolineato come lo screening con la cervicometria nel 2° trimestre + Progesterone vaginale in caso di cervice < 25 mm da somministrare fino a 36.6 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).

Uno studio prospettico multicentrico nazionale olandese, condotto su 11.943 donne (tutte 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 alla 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. È stato necessario sottoporre a screening e trattare con Progesterone 618 donne nullipare e 1.417 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 ≤ 20 mm.

Il valore predittivo positivo della cervicometria varia ovviamente con il variare della prevalenza: la prevalenza di cervice >10 mm e ≤ 25 mm varia in letteratura da 0,4 a 1,9%.

In sintesi gli aspetti controversi in letteratura sono: quale cut off utilizzare per il trattamento con Progesterone, 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

- **Le attuali evidenze non forniscono una forte indicazione alla valutazione della cervicometria a tutte le donne durante l'ecografia morfologica del II trimestre; questo tipo di strategia di screening può essere presa in considerazione in ambito di ricerca (II-3 C)**

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

La cervicometria eseguita nel 2° trimestre rappresenta un predittore di PPT migliore in gravide

asintomatiche a rischio di PPT rispetto alle gravide asintomatiche a basso rischio.

La migliore predittività di PPT e l'esistenza di interventi preventivi 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 donne la cervicometria ≤ 25 mm entro le 24 settimane si correla all'aumento del rischio di PPT. Quando la cervicometria è > 25 mm 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).

Per quanto riguarda le donne precedentemente sottoposte a terapie cervicali escissionali (LEEP)/conizzazione senza ulteriori fattori di rischio, non vi sono evidenze sufficienti per eseguire accertamenti aggiuntivi rispetto a quelli raccomandati nelle donne senza pregresso parto pretermine (SMFM 2016).

Raccomandazioni

- **Nelle donne asintomatiche, ma con fattori anamnestici ad alto rischio per PPT, la cervicometria nel 2° trimestre ha indicazione clinica (I A)**

5.5 Valutazione della cervicometria 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 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 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 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 7 giorni: 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 rassicurante in quanto solo il 4% delle gravide con minaccia di parto pretermine e lunghezza cervicale > 15 mm partorisce entro 1 settimana (Sotiriadis 2010). Una ulteriore metanalisi

ha rilevato che a parità di riduzione della lunghezza cervicale l'assenza di movimenti fetali respiratori ha un alto valore prognostico nel predire un parto pretermine entro 7 giorni (Boots 2014).

In sintesi la cervicometria (basso VPP e alto VPN) consente 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 16-29 mm: il VPP può essere migliorato dall'associazione con metodiche ancillari (fFN; pHIGFBP-1, PAMG-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

- **Nelle donne con minaccia di PPT > 24 settimane offrire la cervicometria per l'alto valore predittivo negativo del test (I C)**
- **Nelle donne con minaccia di PPT fra 24-34 settimane in presenza di cervicometria < 15 mm attuare un management intensivo; indirizzare verso una gestione ambulatoriale le pazienti con cervicometria > 30 mm (II-1 B)**
- **Nei casi con cervicometria intermedia (16-29 mm) fare ricorso a metodiche ancillari per**

migliorare il valore predittivo positivo di PPT (II-2 C)

caso di p. PROM e in pazienti con placenta previa (III C)

5.6 Cervicometria in altri scenari clinici

a) Cervicometria in donne precedentemente sottoposte a posizionamento di cerchiaggio cervicale.

Dopo il posizionamento di cerchiaggio cervicale un progressivo raccorciamento della cervice aumenta il rischio di PPT, ma nè la lunghezza complessiva della cervice nè la porzione al di sotto del cerchiaggio mostrano una correlazione con gli esiti. Inoltre, attualmente non vi sono ulteriori opzioni terapeutiche in caso di raccorciamento cervicale dopo cerchiaggio. Pertanto non vi sono indicazioni ad eseguire la cervicometria dopo posizionamento di cerchiaggio cervicale, nè misurazioni seriate (SMFM 2016).

b) Cervicometria in donne con rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM)

Un raccorciamento cervicale è associato a una latenza minore tra la rottura delle membrane ed il parto. Sebbene la cervicometria non sembri essere dannosa in caso di pPROM non vi sono evidenze sulla sua utilità clinica.

c) Cervicometria in donne con placenta previa

In tre studi prospettici un raccorciamento cervicale (definito come cervicometria < 30 mm) è associato ad un maggior rischio di emorragia. Tuttavia, non vi sono evidenze che la cervicometria sia di utilità clinica nella gestione di donne con placenta previa.

Raccomandazioni

- La cervicometria non è indicata dopo posizionamento di cerchiaggio cervicale, in

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. 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
- Conde-Agudelo A. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(1):57-73
- 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
 - Di Renzo GC, et al. *Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine.* *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 30:2011-2030.
 - 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, Söderlund 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 NZ 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
 - NICE. *Preterm labour and birth: methods, evidence and recommendations.* Guidelines N 25 2015 (Last updated August 2019).
 - 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, et al. *Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data.* *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:161-180.
 - 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
 - Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). *The role of routine cervical length screening in selected high- and low- risk women for preterm birth prevention.* *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:B2-7.
 - Son M, et al. *A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate.* *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:365. e1-5.
 - 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
 - Temming LA, et al. *Universal cervical length screening: implementation and outcomes.* *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:523.e1-523.e8.

- 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

6. 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 morbosità e dovrebbe essere utilizzata solo in presenza di una diagnosi consolidata di minaccia di parto pretermine.

6.1 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 morbosità 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 sé 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).

6.2 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 34-34.6.

Le linee guida NICE indicano l'esecuzione della tocolisi da 26 a 33⁺⁶ settimane in caso di membrane integre; al di sotto di 26 settimane (24-25.6 settimane) suggeriscono di considerare la terapia tocolitica solo qualora possa portare a benefici clinici (NICE 2019).

Secondo la EAPM invece la tocolisi può essere considerata da 22 a 33⁺⁶ settimane in caso di contrattilità uterina regolare (almeno 4 contrazioni in 20 minuti) o modificazioni dinamiche della cervice (EAPM 2017).

L'uso dei tocolitici è controindicato quando è dannoso o è impossibile prolungare la gravidanza: ad esempio in caso di travaglio inarrestabile dopo 4 cm, corioamniosite clinica, pre-eclampsia severa, distacco di placenta, presenza di malformazione fetale letale, distress fetale (score biofisico patologico, alterazioni gravi del CTG, Doppler fetale gravemente patologico). Resta invece da valutare l'utilizzo di tocolisi in presenza di modesta perdita ematica da placenta previa, franco iposviluppo fetale, tracciato cardiocografico "non rassicurante".

In caso di rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM) l'ACOG non esclude il possibile utilizzo di terapia tocolitica ma solo qualora non siano presenti segni di infezione materna e al fine di consentire la profilassi corticosteroidica e/o il trasporto presso altro Centro (ACOG 2016).

6.3 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 uterina. La scelta dell'agente da utilizzare come prima linea dovrebbe essere individualizzata in base all'epoca gestazionale, alla presenza di co-morbidità materna, alla frequenza e alla severità degli effetti collaterali.

Una network metanalisi ha confrontato i vari tocolitici in termini di efficacia nel prolungare la gravidanza, di prevenzione della morbidità neonatale e effetti avversi. Dalla metanalisi risulta che, bilanciando i risultati in termini di benefici e rischi, gli inibitori delle prostaglandine e i calcio antagonisti hanno il miglior profilo in termini di prolungamento della gravidanza di 48 ore, mortalità neonatale, sindrome da distress respiratorio e effetti avversi materni (Haas 2012).

Su quale farmaco utilizzare come prima linea non vi è concordanza tra le linee guida internazionali: il NICE dà come indicazione l'utilizzo della Nifedipina e suggerisce l'utilizzo degli antagonisti del recettore dell'ossitocina (ORA) in caso di controindicazioni all'utilizzo dei calcio antagonisti, mentre secondo la EAPM gli ORA sono da considerarsi il farmaco di prima scelta.

Inibitori della sintesi di prostaglandine (Indometacina)

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 tricuspide, costrizione duttale) ne sconsigliano l'uso dopo la 32^a settimana. Questi effetti negativi sono riportati a partire dalla 28^a settimana (King 2005).

È 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)

È un 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 evi-

denziato come il calcio antagonista non abbia maggior efficacia rispetto ai Betamimetici 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 multicentrico olandese (APOSTEL III) che ha confrontato Nifedipina a Atosiban ha mostrato uguale efficacia nel posporre il travaglio di 48 ore o 7 giorni tra i due farmaci, ma effetti negativi più marcati per la Nifedipina che si associa ad una maggiore mortalità neonatale (Van Vliet 2016).

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).

In Italia l'utilizzo dei calcioantagonisti come farmaci tocolitici risulta al di fuori della scheda tecnica del prodotto ed è quindi da considerarsi off label, anche se la letteratura pubblicata ne promuove l'utilizzo.

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, ma 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 e.v. possono aumentare in modo significativo il rischio di edema polmonare.

Non sono più considerati farmaci di prima scelta, il NICE sconsiglia il loro utilizzo e l'AIFA suggerisce importanti restrizioni al loro utilizzo; inoltre sono controindicati in presenza di diabete mellito, ipertiroidismo, cardiopatie e nelle gravidanze gemellari.

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. È 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 con conseguente minore interruzione del trattamento (Wex 2011, Flenady 2014).

Solfato di Magnesio

Viene utilizzato 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).

È 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 Solfato di Magnesio è indicato nella pratica ostetrica solo a breve termine (massimo 48 ore) (ACOG 2013). Il farmaco è controindicato in caso di miastenia gravis.

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

Nella tabella 6 viene riportata la severità degli ef-

fetti collaterali dei singoli agenti tocolitici, descritti nella tabella precedente (De Heus 2009).

6.5 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.

Tabella 4. Dosaggio dei tocolitici in fase acuta*

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 o 100-200 mg/di 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 8 mg/h per 45 ore.

* Sono stati esclusi i tocolitici in quanto se ne sconsiglia l'utilizzo

Tabella 5. Effetti collaterali dei tocolitici sulla madre e sul feto

Effetti collaterali materni		Effetti collaterali fetali
Beta mimetici		
Ritodrina	Tachicardia, dolore toracico, ipotensione, ischemia miocardica, mal di testa, iperglicemia, ipocalcemia, 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)	—

Tabella 6. Comparazione effetti collaterali tra i vari tocolitici

Tocolitico	N. pazienti	Severità degli effetti collaterali		Totale	Rischio relativo* (95% CI)
		Severo	Moderato		
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

Sintesi delle prove

Una revisione sistematica Cochrane (Vogel 2014), effettuata su 11 studi, ha valutato 7 diverse combinazioni di agenti tocolitici (Ritodrina con Solfato di Magnesio, Ritodrina con Indometacina, Ritodrina con Progesterone, Exoprenalina con Solfato di Magnesio, Fenoterolo con Naproxene, Pentoxifylina con Solfato di Magnesio e Fenoterolo, Terbutalina con Metoprololo). La qualità di tutti gli studi è stata valutata come 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 (De Heus 2009).

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.

6.6 È 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 per una numerosità totale di 3.446 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 di peso inferiore a 2500 grammi (Dodd 2006, Papatsonis 2009, Gaunekar 2013, Han 2000, Naik Gaunekar 2013).

Una individual patient data meta-analysis ha confermato che la tocolisi di mantenimento con Nifedipina dopo le 48 ore iniziali non dà vantaggi in termini di prolungamento della gravidanza e mortalità e morbosità perinatali (Van Vliet 2016).

Per quanto riguarda gli antagonisti dei recettori dell'ossitocina, in letteratura esiste un unico studio randomizzato in doppio cieco che dimostra

una superiorità rispetto a placebo come terapia di mantenimento (Valenzuela 2000).

Raccomandazioni

- **Utilizzare tocolisi in presenza di una diagnosi consolidata di minaccia di parto pretermine entro 33+6 settimane (I A)**
- **La tocolisi è raccomandata 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)**
- **Non utilizzare tocolisi come prevenzione in assenza di attività contrattile nei casi in cui si somministrano corticosteroidi (III D)**
- **Non è utile instaurare una terapia tocolitica di mantenimento oltre le prime 48 ore (I A)**
- **Non utilizzare i COX inibitori (indometacina) dopo 32 settimane (III D)**
- **È sconsigliato l'uso dei beta-mimetici (II-1 E)**
- **Evitare l'uso di un'associazione di più farmaci tocolitici (II-2 E)**
- **Le pazienti sottoposte a tocolisi devono ricevere una valutazione periodica dei parametri vitali e del bilancio idrico (III A)**
- **La tocolisi è controindicata in presenza di distacco di placenta e corioamniosite clinica (III D)**

Bibliografia

- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Magnesium sulfate use in obstetrics*. Committee Opinion No. 573. *Obstet Gynecol* 2013;122:727-8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171: *Management of Preterm Labor*. *Obstet Gynecol*. 2016 128:e155-64
- 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, et al. *Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 30:2011-2030
- 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 hyperten-*

- sion: 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.* N 25, Nov 2015 (Last updated August 2019).
 - 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 EO, Schuit E, Heida KY et al. *Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III-Trial): a multicenter, randomized controlled trial.* Lancet. 2016; May 21;387(10033):2117-2124
 - Van Vliet E, et al. *Nifedipine maintenance tocolysis and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis.* BJOG. 2016; 123: 1753-60.
 - 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

7. PROGESTERONE

Il ruolo svolto dal progesterone nella prevenzione del parto pretermine non è del tutto chiaro, specialmente nelle donne con pregresso parto pretermine. Sono stati proposti numerosi meccanismi di azione del progesterone finalizzati alla prevenzione del parto pretermine. Esso sembra avere un ruolo nel mantenimento della gravidanza inibendo la maturazione cervicale emanando la quiescenza miometriale uterina mediante inibizione dell'azione delle Prostaglandine $F2\alpha$ e stimolazione locale α -adrenergica. Il progesterone inoltre sembrerebbe essere 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).

MESSAGGI CHIAVE

L'utilizzo dei Progestageni nella prevenzione del parto prematuro in donne a rischio anamnestico o attuale è controverso.

Il Progesterone vaginale potrebbe essere efficace nelle donne con cervicometria ridotta in presenza o assenza di rischio anamnestico.

I Progestageni non devono essere utilizzati come tocolitici nelle donne con attività contrattile, né come tocolisi di mantenimento.

7.1 Qual è l'efficacia dell'uso dei Progestageni nel prevenire il parto pretermine nelle donne considerate a rischio?

Fattori di rischio

- **anamnesi positiva di parto pretermine spontaneo;**

- **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;**
- **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 da 24 a 34 settimane di gestazione. L'incidenza di parto pretermine è stata significativamente più bassa nel gruppo del Progesterone (13.8% vs 28.5% $p=0.03$ per il parto <37 settimane e 2.8% vs 18.6%, $p=0.003$ per il parto <34 settimane) (da Fonseca 2003).

Meis et al hanno condotto un RCT utilizzando 17idrossiprogesterone caproato (17OHP-C) o placebo in donne da 16 a 20 settimane di gestazione con una storia di pregresso parto spontaneo pretermine. La somministrazione settimanale di 250 mg di 17 α -idrossiprogesterone caproato fino alle 36 settimane o fino al parto ha ridotto significativamente il rischio di parto < 37 settimane di gestazione (36.3% vs. 54.9%), < 35 e < 32 settimane 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). Il recente PROLONG trial (Blackwell 2019) è stato eseguito proprio per confermare i risultati di Meis et al.: sono stati utilizzati gli stessi criteri di eleggibilità e lo stesso protocollo, hanno partecipato 93 centri (41 negli Stati Uniti e 52 al di fuori, per di più negli stati dell'Ex Unione Sovietica). Il PROLONG trial ha in realtà disatteso le aspettative, visto che il 17OHP-C non ha ridotto l'incidenza di parto pretermine. Tuttavia gli autori concludono che, nonostante l'elevata numerosità del campione, lo studio non ha raggiunto la dimensione adeguata a dimostrare l'efficacia del trattamento, in quanto nella popolazione oggetto il tasso di parto prematuro è risultato complessivamente molto inferiore a quello dello studio di Meis (circa del 21.9%). I diversi risultati vengono giustificati dagli autori sia per le diverse caratteristiche socio demografiche delle popolazioni, sia per la diversa pratica clinica che si è imposta dal 2009 in poi, soprattutto grazie alle conclusioni tratte dallo studio di Meis.

Per riconciliare i diversi risultati, la SMFM ha recentemente concluso che: "... è ragionevole utilizzare il 17OHP-C in quelle donne che abbiano un profilo di rischio elevato, simile a quello delle pazienti arruolate nello studio di Meis" ma: "Restano comunque da svolgere studi ulteriori per caratterizzare la popolazione che trae maggior beneficio del trattamento" (www.SMFm.org/Publications consultato in Dic 2019).

In una metanalisi si è confrontato l'uso di progesterone vaginale e del 17OHP-C in donne con storia di parto pretermine spontaneo. Le donne che avevano ricevuto progesterone vaginale dalle 16 settimane di gestazione avevano un minor rischio di parto pretermine spontaneo < 34 settimane e < 32 settimane rispetto alle donne in terapia con 17OHP-C, mentre non sono state riscontrate differenze sul tasso di parto pretermine

<37, <28 e <24 settimane. Inoltre, è stato riscon-

trato un minor tasso di ricoveri in terapia intensiva neonatale nel gruppo del progesterone vaginale. Gli autori concludono che la qualità delle evidenze è bassa, pertanto l'effetto reale potrebbe essere sovrastimato (Saccone 2017).

Un recente articolo pubblicato su JAMA ha messo in evidenza i potenziali limiti sia dello studio di Meis che del PROLONG trial. Entrambi gli studi registrano alcuni errori di selezione della popolazione, che renderebbero difficile la generalizzazione dei risultati. Le conclusioni ottimistiche dello studio di Meis e il fatto che cronologicamente sia stato pubblicato prima dei risultati del PROLONG trial, hanno determinato il diffondersi non giustificato della somministrazione del progesterone dalle 16 settimane di gestazione, al fine di prevenire il parto pretermine nelle pazienti con pregresso parto pretermine. Di fatto non disponiamo di studi di adeguata qualità che abbiano valutato gli effetti a lungo termine della somministrazione del progesterone sul nascituro, inoltre, sembrerebbero esserci potenziali conflitti di interesse in merito all'impiego del progesterone, che rendono la questione molto complessa da dirimere.

Alla luce di ciò, il panel che ha revisionato queste raccomandazioni, ha deciso di lasciare gli operatori liberi di scegliere se somministrare o meno il progesterone, dalle 16 settimane di gestazione, con l'obiettivo di prevenire il parto pretermine nelle donne con pregresso parto pretermine. Ripetiamo che tale decisione nasce dalla non univoca interpretazione dei dati a nostra disposizione e conferma ulteriormente la necessità di condurre studi con metodologia rigorosa, per rispondere in modo adeguato alla domanda in merito al ruolo di prevenzione del progesterone in questa categoria selezionata di donne.

b. Utilizzo del Progesterone e del 17OHP-C nelle donne con cervice corta.

Il primo RCT che ha esaminato gli effetti del Pro-

gesterone vaginale (200 mg di Progesterone micronizzato) nella prevenzione del parto pretermine in donne con raccorciamento cervicale (≤ 15 mm) riscontrato fra 20 e 25 settimane 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 compresa fra i 10 ed i 20 mm da 19 a 23⁺⁶ settimane. Il trattamento consisteva in una formulazione di 90 mg di Progesterone gel per via vaginale o placebo fino a 36⁺⁶ settimane di gestazione. Le donne trattate con Progesterone hanno avuto una significativa riduzione del tasso di prematurità al di sotto delle 33 settimane 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 morbilità neonatale (Hassan 2011, Romero 2012).

In una recente individual patient data meta-analysis in cui sono stati inclusi 5 studi di elevata qualità per un totale di 974 pazienti asintomatiche con gravidanza singola e cervicometria inferiore a 25 mm nel II trimestre (di cui 498 trattate con progesterone vaginale e 476 trattate con placebo), Romero e collaboratori hanno dimostrato che la somministrazione di progesterone vaginale riduce il rischio di parto pretermine <33 settimane (RR 0.62; 95% CI, 0.47-0.81; $P = .0006$). Inoltre, erano ridotti anche il rischio di parto pretermine <36 , <35 , <34 , <32 , <30 e <28 settimane, il rischio di parto pretermine spontaneo <33 e <34 settimane, il rischio di sindrome da distress respiratorio, di basso peso alla nascita (<1500 g e <2500 g), morbilità e mortalità neonatale, e ricovero in terapia intensiva neonatale. Per quanto riguarda effetti avversi, malformazioni congenite ed esiti a lungo termine sui nati non state riscontrate differenze tra i due gruppi (Romero 2018).

Jarde e coll. in una network meta-analisi hanno

confrontato le varie opzioni terapeutiche attualmente a disposizione per la prevenzione del PPT in donne a rischio (per storia di parto pretermine o per raccorciamento cervicale). Il progesterone vaginale è risultato più efficace rispetto al cerchiaggio e pessario nel ridurre il PPT < 34 settimane (OR 0.43; 95% CI 0.21–0.78; NNT 9) e la mortalità perinatale (OR 0.41; 95% CI 0.20–0.83; NNT 30) (Jarde 2019).

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

Attualmente la somministrazione di progesterone vaginale è quindi consigliata nelle donne asintomatiche con raccorciamento cervicale ≤ 25 mm tra 16 e 24 settimane senza storia di parto pretermine. Nel caso di donne con precedente storia di parto pretermine e riscontro di raccorciamento cervicale è possibile offrire sia la terapia con progesterone vaginale che il cerchiaggio cervicale, valutando i rischi e benefici delle due opzioni terapeutiche e le preferenze della paziente (EAPM 2017, NICE 2019).

Non ci sono trials sull'impiego del 170HP-C nelle donne asintomatiche a rischio solo per cervice corta.

c. Utilizzo del Progesterone nelle donne sottoposte a chirurgia cervicale.

Non vi sono ad oggi raccomandazioni standard in letteratura che indichino l'utilità della profilassi con 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, nonostante la mancanza di RCT spe-

cifici per donne sottoposte a chirurgia cervicale (Jolley 2008).

7.2 Qual è l'efficacia dei Progestageni somministrati a donne con sospetto o diagnosi di travaglio pretermine nel migliorare gli esiti?

In considerazione del ruolo del Progesterone sull'inibizione della contrattilità uterina e sul mantenimento della gravidanza fino al termine, numerosi studi ne hanno valutato l'efficacia al fine di ritardare il parto nelle donne con minaccia di parto prematuro e nel travaglio già avviato. Una review Cochrane ha incluso 7 studi con 538 donne ed ha concluso che l'evidenza per l'utilizzo del Progesterone o di Progestageni 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 del P vaginale come terapia di mantenimento dopo risoluzione di un quadro di minaccia di parto pretermine (Saccone 2015, Suhag 2015). La prima ha incluso 5 trial (uno non in cieco) randomizzati e 426 gravidanze singole trattate con 17OHP-C di mantenimento vs placebo o nessun trattamento. I casi trattati con 17OHP-C hanno avuto la stessa probabilità di parto < 37 settimane (42% vs 51%) e < 34 settimane (25% vs 34%) rispetto ai controlli, (anche se la EG al parto era più tardiva -differenza media di 2.3 settimane-), maggior latenza (media di 8.4 giorni), maggior peso neonatale (differenza media 224 g). Tutti gli outcomes secondari di morbosità neonatale erano simili nei due gruppi. La seconda metanalisi ha incluso 5 trials randomizzati e 441 donne trattate con progesterone vaginale vs placebo o nessun trattamento. La qualità degli studi è bassa e 4 trials su 5 non erano in cieco. I casi trattati con P vaginale hanno avuto una significativa riduzione del parto <

37 settimane (42% vs 58%) e una maggior latenza al parto (differenza media 13.8 giorni), un'epoca più avanzata al parto (differenza media 1.29 settimane), una minor ricorrenza di minaccia di parto pretermine (24% vs 46%) e meno casi di sepsi neonatale (2% vs 7%).

Una successiva metanalisi, in cui sono stati inclusi 16 studi randomizzati, ha valutato l'efficacia dei progestageni come tocolisi di mantenimento dopo un episodio di minaccia di parto pretermine. Considerando tutti gli studi, il progesterone è risultato efficace nel ridurre il tasso di parto pretermine <37 settimane, con un prolungamento significativo della gravidanza. Tuttavia, includendo solo i 5 studi considerati di alta qualità, non vi erano differenze significative tra le pazienti trattate e quelle non trattate. Gli autori, pertanto, hanno concluso che non vi sono dati sufficienti per consigliare l'utilizzo di progesterone dopo un episodio di minaccia di parto pretermine (Palacio 2016). Un ancor più recente studio multicentrico randomizzato ha direttamente confrontato l'efficacia di progesterone vaginale, 17OHP-C e nessun trattamento come tocolisi di mantenimento, senza riscontrare differenze significative sul tasso di parto pretermine < 37 settimane (Facchinetti 2017).

In conclusione, la somministrazione di progestageni come tocolisi di mantenimento non è supportata dalle attuali evidenze scientifiche.

7.3 Dosaggio farmacologico

- Il Progesterone viene somministrato per via vaginale in forma di capsule (200 mg/die, la sera), può anche essere somministrato in forma di gel (90 mg/die) la cui dose è risultata equivalente alla somministrazione delle capsule vaginali sia in termini di riduzione di rischio di parto pretermine che di riduzione della morbosità e mortalità neonatale.

- Il 17-idrossiprogesterone caproato viene somministrato per via intramuscolare (341 mg, una iniezione ogni 7 gg).

Raccomandazioni

- Gli operatori sono liberi di scegliere se somministrare o meno Idrossiprogesterone caproato (17OHP-C) (341 mg i.m./settimanale) o Progesterone micronizzato per via vaginale (200 mg/die) da 16 a 36+6 settimane nella donna con storia precedente di parto pretermine definita come:
 - parto improvviso avvenuto tra 16+6 e 36+6 settimane
 - parto di feto morto avvenuto nel II trimestre (prima delle 24 settimane)
 - rottura delle membrane pretermine (pre-parto)
 - dilatazione cervicale avanzata o “bulging” delle membrane (I C)
- Si raccomanda la somministrazione di Progesterone vaginale micronizzato (200 mg la sera) o gel (90 mg/die al mattino) fino a 36+6 settimane nella donna asintomatica con riscontro di cervicometria ridotta (10-20 mm) tra 19 e 23+6 settimane (I A)
- È consigliabile un’attenta valutazione dei fattori di rischio ed un controllo della cervicometria dopo 7-14 giorni nelle donne con riscontro di lunghezza cervicale fra 20 e 25 mm (III B)
- Non si raccomanda la somministrazione di Progestageni (17OHP-C o Progesterone vaginale) come tocolitico in travaglio di parto (I D)
- Non si raccomanda la somministrazione di Progestageni (17OHP-C o Progesterone vaginale) come tocolitico di mantenimento dopo episodio acuto di minaccia di travaglio pretermine (I D)

- La somministrazione profilattica di Progestageni (17OHP-C o Progesterone vaginale) in donne sottoposte a trachelectomia, conizzazione o trattamento cervicale mediante ansa diatermica non è raccomandata (III D)

Bibliografia

- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Prediction and prevention of preterm birth*. Practice bulletin N°130. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964-73.
- Blackwell SC et al. *17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multi-center, International, Randomized Double-Blind Trial*. *Am J Perinatol*. 2019 Oct 25. doi: 10.1055/s-0039- 3400227.
- Cahill AG, Odubo AO, Caughey AB, et al. *Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm 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
- Di Renzo GC, et al. *Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30:2011-2030
- Facchinetti F, et al. *Progestogens for Maintenance Tocolysis in Women With a Short Cervix: A Randomized Controlled Trial*. *Obstet Gynecol*. 2017;130:64-70.
- 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-hy-*

- droxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30 mm.* Am J Obstet 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
 - Jarde A, et al. *Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis.* BJOG. 2019;126:556-567.
 - 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 that 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 preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate.* N Engl J Med. 2003;348(24):2379-85.
 - NICE Preterm labour and birth. Guideline N 25, Nov 2015 (Last updated August 2019).
 - Palacio M, et al. *Progestogens as Maintenance Treatment in Arrested Preterm Labor: A Systematic Review and Meta-analysis.* Obstet Gynecol. 2016;128:989-1000.
 - Roberts JM, Insel PA, Goldfien RD, Goldfien A. *Alpha adrenoreceptors but not beta adrenoreceptors increase in rabbit uterus with oestrogens.* Nature 1977;270:624-7
 - Romero R, et al. *Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data.* Am J Obstet Gynecol. 2018; 218:161-180.
 - 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, Chaemsaitong 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,
 - Rubin R. *Confirmatory Trial for Drug to Prevent Preterm Birth Finds No Benefit, So Why Is It Still Prescribed?* [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. JAMA.
 - 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
 - Saccone G. et al. *Vaginal progesterone vs intramuscular 17α-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 315–321
 - Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. *Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trial 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-length screening to prevent preterm birth: a cost – effectiveness analysis*. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:32-37.

8. 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 (lams 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 (> 3) il cerchiaggio profilattico può migliorare gli esiti neonatali.

Considerare il cerchiaggio anche in caso di uno o più aborti/parti del II trimestre se associati a incompetenza cervicale

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 con pregressa chirurgia cervicale.

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

Donne a rischio per:

- anamnesi positiva di parto pretermine spontaneo;
- anamnesi positiva per aborto del secondo trimestre.

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 è concluso che il cerchiaggio riduce significativamente del 30% i parti < 35 settimane rispetto al non cerchiaggio (28% vs 41%) e migliora l'esito neonatale sia per quanto riguarda la mortalità che la morbilità (composite perinatal mortality and morbidity: 15.6% vs 24.8%) (Berghella, Rafael 2011). È necessario sottoporre a cerchiaggio 8 gravide per prevenire 1 parto pretermine < 35 settimane.

La più recente metanalisi Cochrane (Alfirevic 2017) ha incluso 15 trials per un totale di 3490 donne con gravidanza singola ad alto rischio di parto pretermine con le caratteristiche di cui sopra. Complessivamente l'intervento con cerchiaggio è risultato efficace nel ridurre il PPT < 37, < 34 e < 28 settimane rispetto a nessun intervento. Il rischio di mortalità perinatale appare ridotto nelle donne sottoposte a cerchiaggio sebbene non raggiunga la significatività statistica. Gli autori hanno anche confrontato l'intervento di cerchiaggio con la somministrazione di progesterone: i due inter-

venti sono risultati sovrapponibili in termini di tasso di parto pretermine e di mortalità perinatale in presenza di anamnesi positivo e raccorciamento cervicale. Il gruppo sottoposto a cerchiaggio ha manifestato un maggior numero di effetti collaterali materni, perdite vaginali, sanguinamenti, ipertensione ed è stato sottoposto più frequentemente a taglio cesareo.

Attualmente le principali linee guida internazionali (ACOG, NICE, EAPM) raccomandano l'esecuzione di un cerchiaggio cervicale nelle donne con storia di parto pretermine (< 34 settimane) associato a raccorciamento cervicale ≤ 25 mm tra 16 e 24 settimane di gestazione.

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 dalle 16 alle 24 settimane (ogni 2 settimane se lunghezza del collo ≥ 30 mm, ogni settimana se lunghezza del collo 25-29 mm). In questa popolazione la cervice si raccorcia < 25 mm prima delle 24 settimane nel 42% dei casi; una politica di cerchiaggio selezionato evita quindi quasi il 60% di cerchiaggi rispetto a una politica di cerchiaggio elettivo (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 con 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. Gli Autori peraltro invitano alla cautela, dato il limitato numero di gravide in ogni sottogruppo (MRC/RCOG 1993).

8.2 Qual è l'efficacia del cerchiaggio cervicale nel prevenire il parto 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 concordi 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 DTC) (MRC/RCOG 1993, Berghella, Odibo 2005).

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

- **cervice < 25 mm prima delle 24 settimane, con anamnesi negativa?**

Due 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 diffe-

renza 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 < 10 mm. In questo sottogruppo di popolazione dopo il 2011 la letteratura è orientata a valutare l'utilizzo del Progesterone.

Una recente individual patient data meta-analysis sull'utilità del cerchiaggio cervicale, in donne senza pregressa storia di parto pretermine e con raccorciamento cervicale (< 25mm), non ha mostrato una riduzione del tasso di parto pretermine < 35 settimane e gli esiti neonatali. In un sottogruppo di pazienti con cervicometria molto ridotta (< 10 mm) è stato riscontrato un minor tasso di parto < 35 settimane nelle donne sottoposte a cerchiaggio (RR 0.68; 95% CI, 0.47- 0.98). Tuttavia, vista la bassa qualità delle evidenze, ulteriori RCTs sono necessari per confermare questo dato (Berghella 2017).

8.4 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.

8.5 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 i genitori 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 ma può essere considerata nelle donne con incompetenza 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 all'ecografia 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 associate a modificazioni cervicali è una con-

troindicazione 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 riposo a letto in donne ad alto rischio di PPT per anamnesi ostetrica positiva e cervice raccorciata con ETV. 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 associato all'uso di indometacina, quest'ultima non ha ridotto la prevalenza di PPT (Berghella 2009).

Utilizzo di progestageni. Non ci sono studi specifici che abbiano valutato l'efficacia del Progesterone 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 viene effettuato utilizzando 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 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.

8.6 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 abbia 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 delle 24 settimane e di morti perinatali, ma un maggior rischio di serie complicanze materne (Davis 2000, Zaveri 2002).

Negli ultimi anni si è sviluppata la chirurgia robot-assistita. Uno studio multicentrico retrospettivo di coorte ha valutato l'efficacia del cerchiaggio transaddominale robot-assistito confrontato con cerchiaggio transaddominale non assistito roboticamente. Gli autori hanno riportato un miglioramento degli esiti sia in termini di durata della gravidanza che di esiti neonatali. La chirurgia robot-assistita riduce la morbosità legata alle tecniche laparotomiche e le difficoltà tecniche che si riscontrano in laparoscopia (Tyan 2019).

8.7 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 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, è pertanto 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% (Ehsani-poor 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 appiattimento cervicale e sulla protrusione delle membrane: nessuno di questi score è stato validato in serie successive.

8.8 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 Trendelenburg, 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 frap-

posta tra diagnosi di dilatazione e posizionamento del cerchiaggio è variabile tra le varie serie pubblicate; è 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.

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 alle donne con precedente parto pretermine <34 settimane o aborto tardivo spontaneo e cervicometria \leq 25 mm fra 16 e 24 settimane. (I B)**
 - **Non è raccomandato l'uso del cerchiaggio nelle donne con cervicometria \leq 25 mm fra 16 e 24 settimane con anamnesi negativa per un parto pretermine precedente. (II-2 D)**
 - **Offrire un cerchiaggio profilattico fra 12 e 14 settimane alle donne con una storia di 3 o più parti pretermine o aborti tardivi. (I A)**
 - **Il cerchiaggio profilattico non è indicato nelle donne con anomalie mulleriane, precedente chirurgia cervicale, o dilatazioni e curettages multipli. (I D)**
 - **Valutare il cerchiaggio addominale nelle donne con pregressa trachelectomia radicale o una storia di insufficienza cervicale con fallimento del cerchiaggio pregresso. (II-3 B)**
 - **È raccomandato offrire il cerchiaggio di emergenza fino a 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-ammiosite. (I B)**
- **Non è raccomandato il bed rest, la riduzione dell'attività fisica, la sospensione dei rapporti sessuali nel trattamento dell'insufficienza cervicale. (II-2 D)**
 - **Non è raccomandato l'utilizzo né degli antibiotici né dei tocolitici per migliorare l'efficacia del cerchiaggio profilattico o su indicazione ecografica. (II-3 D)**

Bibliografia

- Alfirevic Z, et al. *Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev. 2017 6: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 history- 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 man-*

- agement strategies. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209 (3):181-191
- Berghella V, et al. *Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data*. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50:569-577.
 - Blair O, Fletcher H, Kulkarni S. *A randomized controlled trial of outpatient versus inpatient cervical cerclage*. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:493-7.
 - Boelig RC, Berghella V. *Current options for mechanical prevention of preterm birth*. *Semin Perinatol*. 2017;41:452-460.
 - 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
 - Di Renzo GC, et al. *Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 30:2011-2030
 - 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. *Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic 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.
 - NICE *Preterm labour and birth*. Guideline N 25, Nov 2015 (Last updated August 2019).
 - 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.
 - Tyan P, et al. *Robot-assisted transabdominal cerclage for the prevention of preterm birth: A multicenter experience*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;232:70-74.
 - 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, Airoidi J, Berghella V. *Indomethacin administration at the time of ultrasound-indicated 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.

9. PESSARIO

Il pessario è un dispositivo intravaginale in silicone, che può essere utilizzato, nel secondo trimestre di gravidanza, nelle pazienti asintomatiche a rischio di parto pretermine. Esistono diversi tipi di pessario: quello maggiormente oggetto di studi clinici è il pessario di Arabin e a questa tipologia si farà riferimento.

Il meccanismo d'azione con cui il dispositivo agisce è in prima istanza la modifica dell'angolo cervico-uterino che viene posteriorizzato in modo tale che le linee di forza agiscano sul segmento uterino anteriore invece che sulla cervice e, in seconda istanza, l'aumento della continenza cervicale (Arabin 2013).

MESSAGGIO CHIAVE

L'uso del pessario come profilassi del parto pretermine è promettente, ma le evidenze sono ancora insufficienti.

9.1 Qual è l'efficacia del pessario nelle donne definite a rischio di parto pretermine per cervicometria ≤ 25 mm nel secondo trimestre di gravidanza?

Sintesi delle prove

Goya et al. (PECEP study) hanno messo a confronto l'efficacia del pessario inserito tra 18 e 22 settimane rispetto alla condotta di attesa in gravidanze singole con cervicometria ≤ 25 mm evidenziando una significativa riduzione del tasso di nati pretermine < 34 settimane (6% vs 27%), associata anche alla riduzione del peso neonatale < 2500 gr, della sindrome da distress respiratorio, del trattamento per sepsi e di altri esiti avversi (Goya 2012).

Nicolaidis et al. in un trial multicentrico che prevedeva il ricorso del pessario in donne tra 20 e 24⁺⁶

settimane con cervicometria ≤ 15 mm non hanno riscontrato una riduzione del parto pretermine < 34 settimane. Questo trial però presentava diversi bias: alta incidenza di rimozione del pessario (22%), assenza di training sulla modalità di inserimento e mancata verifica del corretto posizionamento (Nicolaidis 2016).

Nel 2017 il trial condotto da Saccone su una popolazione di donne a rischio per cervicometria ≤ 25 mm tra 18 e 23⁺⁶ settimane ha rimarcato l'efficacia del pessario nel ridurre il tasso di prematurità (7,3% vs 15,3%) < 36 ⁺⁶ settimane e nel migliorare gli esiti neonatali (Saccone 2017).

Cruz Melguizo in un trial su donne con cervicometria ≤ 25 mm tra 19 e 22 settimane ha confrontato l'efficacia di 200 mg di progesterone intravaginale vs il pessario concludendo che quest'ultimo (17/119, 14.3%) non è inferiore al progesterone (18/127, 14.2%) nella prevenzione del parto pretermine (Cruz Melguizo 2018).

Una metanalisi che ha considerato i tre trials sopra riportati ha dimostrato l'assenza di una differenza statisticamente significativa nel tasso di parto pretermine < 34 settimane, che diventa significativa per le nascite < 37 settimane; la subanalisi condotta considerando i due studi con minor rischio di bias (Goya e Saccone), escludendo il trial di Nicolaidis, ha evidenziato efficacia nella riduzione della prematurità anche < 34 settimane, ma gli esiti neonatali non sono modificati (Lopez Perez 2019).

9.2 Qual è l'efficacia del pessario nelle donne dopo un episodio di minaccia di travaglio pretermine con cervicometria ≤ 25 mm?

Un trial ha testato l'efficacia del pessario in questa popolazione e al momento dell'inserimento le

donne erano asintomatiche. Pur con differenziazioni della cervicometria in relazione all'età gestazionale, l'uso del pessario non si è dimostrato efficace nel ridurre il numero di nati < 34 settimane, mentre lo è < 37 settimane ($p < 0.01$) e ha ridotto l'incidenza di pPROM (Pratcorona 2018).

9.3 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 deve essere 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 dell'orifizio uterino esterno, contrazioni regolari e dolorose.

Il pessario va rimosso intorno alle 37 settimane o nel caso in cui la paziente sia 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

- **Prendere in considerazione l'uso del pessario nelle donne asintomatiche con cervicometria < 25 mm nel 2° trimestre (I C)**
- **È indispensabile un training adeguato per la sua apposizione (III A)**

Bibliografia

- Arabin B, Alfirevic Z. *Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future.* UOG 2013 Sep 23; 42(4): 390–399
- Cruz Melguizo S, San-Frutos L, Martínez-Payo C, Ruiz-Antorán B et al. *Cervical pessary compared with vaginal progesterone for preventing early preterm birth.* Ob Gyn 2018; 132(4):907-915
- Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó 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 24 weeks: a randomized controlled trial.* Am J Perinatol 2013; 30; 283- 288
- Nicolaides KH, Syngelaky A, Poon L et al. *A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth.* NEJM 2016;374:1044-52
- Perez Lopes FR, Chedraui P, Pérez-Roncero GR, Martínez-Domínguez SJ. *Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials.* Arch Gyn Ob 2019; 299:1215–1231
- Pratcorona L, Goya M, Merced C, Rodó C et al. *Cervical pessary to reduce preterm birth <34 weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial.* AJOG 2018; 219:99.e1-16
- Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P. *Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial.* JAMA 2017; 318(23):2317- 2324.

10. pPROM

La pPROM si associa circa al 40% dei parti pretermine, ha una eziopatogenesi multifattoriale con netta prevalenza dell'infezione e dell'infiammazione soprattutto ad epoche gestazionali precoci. Una infezione intraamniotica/corioamniosite si documenta nel 15-25% delle pPROM: 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.

10.1 Fattori di rischio

Una positività anamnestica 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 delle 28 settimane. 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.

10.2 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).

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

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

10.3.1 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.
- **Ferning test:** valuta la capacità 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.

Gli ultimi aggiornamenti delle linee guida non raccomandano più l'utilizzo dei test diagnostici classici (RCOG 2019, NICE 2019).

10.3.2 Test diagnostici biochimici

- **Placental alpha microglobulin test (Amni-Sure):** 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%, Likelihood Ratio (LR) per test POS 989, LR per test NEG 0,011.

- **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™ 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 μ g/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 però modificato dalla presenza di sangue. SPECIFICITÀ 92%, SENSIBILITÀ 100%, LR test POS 12.5, LR test NEG 0,001

- **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 permangono 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 perché causa meta-emoglobinemia fetale.

10.4 Qual 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 cardiocografico dalle 24 settimane 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) si 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 comporta 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 il prolungamento della gravidanza e la vanificazione dei benefici dell'attesa per comparsa di corioamniosite.

10.5 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 revisione Cochrane riporta un unico studio randomizzato su 47 pazienti in cui non è evidenziato alcun beneficio per gli esiti perinatali dall'uso dell'amniocentesi (Sharp 2014).

10.6 Quale ruolo per i tests microbiologici e l'urinocoltura?

La presenza di un'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.

10.7 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.

È ragionevole sottoporre la paziente a:

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

10.8 È 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 morbosità fetale correlata con la prematurità (Kenyon 2013) (tabella 5). Per quanto riguarda la scelta del farmaco da utilizzare, differenti antibiotici e differenti associazioni si sono dimostrati ugualmente utili nel ridurre i rischi infettivi. È 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 (ACOG 2018). La più recente linea guida del NICE (aggiornamento 2019) suggerisce che è sufficiente la sola eritromicina, da proseguire per 10 giorni o finché la paziente non sia in travaglio. In caso di allergia o controindicazione

all'utilizzo di eritromicina, il NICE raccomanda l'utilizzo di penicillina per via orale per la stessa durata di trattamento. Si raccomanda di non utilizzare l'associazione fra amoxicillina ed acido clavulamico perché questo farmaco aumenta il rischio di enterite necrotizzante nel neonato (RR 4.72). L'eritromicina ha il vantaggio di un ridotto passaggio transplacentare, minimizzando i rischi di esposizione del feto all'antibiotico, di essere efficace sul micoplasma che è implicato nei primi stadi della corioamniosite e di essere efficace sullo streptococco B emolitico (ACOG 2011).

Un recente aggiornamento (Duff 2019) consiglia l'utilizzo per 7 giorni o fino a che la paziente non sia in travaglio, di una combinazione di farmaci (Azitromicina orale 1 g ed Ampicillina 2 g ev ogni 6 ore, per le prime 48 ore, per poi proseguire con Azitromicina orale 1 g ed Amoxicillina 875 mg ogni 12 h o 500 mg ogni 8 h, per altri 5 giorni). Tale regime farmacologico è molto simile a quello consigliato nel recente bollettino ACOG 2018 che suggerisce 2 giorni di terapia combinata di ampicillina ev ed eritromicina orale, seguita da 5 giorni di amoxicillina orale ed eritromicina orale. Si ricorda che l'azitromicina risulta essere clinicamente equivalente all'eritromicina e ne costituisce un'alternativa di facile reperibilità sul territorio nazionale, minor costo, facile somministrazione e buona tolleranza gastrointestinale (Navathe 2019).

La maggior parte degli studi sull'antibioticoprofilassi in caso di pPROM è condotta sopra le 24⁺⁰ settimane di gestazione, pertanto non vi sono dati sufficienti per determinarne rischi e benefici in epoca di peri-vitalità. Nonostante ciò, risulta ragionevole offrire un ciclo di antibiotici in donne con pPROM sotto le 24 settimane gestazionali che optino per un management conservativo (ACOG 2017).

Una volta che la paziente è in travaglio attivo, sia esso spontaneo o indotto, dovrebbe essere comunque intrapresa la profilassi antibiotica intra-

partum per il GBS, indipendentemente dallo status del GBS.

Nuove frontiere riguardano l'utilizzo dei probiotici vaginali in associazione alla profilassi antibiotica: un recente studio, infatti, ne sottolinea l'utilità in termini di aumento della latenza al parto e di migliori outcome perinatali (Daskalakis 2017), ma non vi sono evidenze per raccomandarne l'utilizzo.

10.9 Quale ruolo per l'utilizzo antenatale dei corticosteroidi?

L'utilizzo di un singolo ciclo 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). Questo dato è confermato da una recente survey italiana effettuata con metodo Delphi che ha concluso che l'uso dei corticosteroidi è da considerarsi solo fino a 34⁺⁶ settimane (Monari 2019). Secondo l'ultimo aggiornamento NICE (2019) va considerato invece l'utilizzo dei corticosteroidi anche in caso di pPROM fra 34 e 35⁺⁶ settimane gestazionali. Altresì non trascurabile è il significativo aumentato rischio di ipoglicemia neonatale asso-

ciato all'uso dei corticosteroidi dopo la 34° settimana di gestazione (Gyamfi-Bannerman 2016).

Stante la scarsità di evidenze al riguardo andrebbe discussa con la paziente la possibilità di somministrare corticosteroidi anche in epoche gestazionali più precoci, fra 23 e 23⁺⁶ settimane, qualora vi sia rischio di parto entro 7 giorni (NICE 2019, ACOG 2017).

La somministrazione di una ulteriore dose non è raccomandata, ma bisogna tenere in considerazione l'intervallo dall'ultima somministrazione, l'epoca gestazionale e la probabilità di parto nelle 48 ore successive come negli altri casi di prematurità (NICE 2019).

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

L'utilizzo della tocolisi in caso di pPROM, sia essa terapeutica o profilattica, non è raccomandata perché, dai dati della letteratura il suo impiego, non migliora l'esito perinatale (Mackeen 2011). Il suo uso profilattico si associa a 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

Tabella 7. 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%

neonatale. L'ACOG non esclude il possibile utilizzo di terapia tocolitica qualora non siano presenti segni di infezione materna al fine di consentire la profilassi corticosteroidica e o il trasporto presso altro centro (ACOG 2016).

10.11 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 delle 34 settimane riduce il rischio di paralisi cerebrale nei sopravvissuti e una 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 < 34 settimane se il parto è imminente il trattamento con Solfato di Magnesio per la neuroprotezione fetale è altamente raccomandabile.

10.12 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 metanalisi, due delle quali riportano un miglioramento della mortalità dopo amnioinfusione (Hofmeyer 2011, Porat 2012), mentre la revisione Cochrane (Van Teeffelen 2013) non identifica nessuno studio randomizzato focalizzato alla gestione della PROM prima della 26 settimane. Uno studio multicentrico randomizzato europeo (AMI-PROM) è ancora in corso.

Per quanto riguarda l'utilizzo di questa pratica clinica in epoca di non vitalità, uno studio multicentrico randomizzato controllato (PPROMEXIL III) ha concluso che tale procedura non porta ad una riduzione della mortalità perinatale (van Kempen 2019).

10.13 Esistono delle metodiche di riparazione delle membrane dopo pPROM (Membrane Sealants)?

Sono diverse le metodiche proposte per la riparazione delle membrane: instillazioni endoamniotiche di piastrine e crioprecipitato (amniopatch), colla di fibrina intracervicale, spugne di gelatina, inserti cervicali a base di collagene, integratori orali immunologici, dispositivi cervicali meccanici. Ad oggi però i dati in letteratura sono insufficiente per raccomandarne l'uso nella pratica clinica. Una revisione Cochrane su studi randomizzati e quasi-randomizzati ha confrontato i dati di due studi condotti su un totale di 141 donne (Crowley 2016): in uno era analizzata l'efficacia della sigillatura meccanica con un dispositivo intracervicale (Vaitkiene 1995), nell'altro un immunomodulatore assunto per via orale (Dam 2011), entrambi confrontati con la pratica standard attuale che non ne prevede l'impiego. Nessuno dei due studi però riporta l'outcome primario della review, ossia la mortalità perinatale. Pertanto ad oggi la riparazione delle membrane non è raccomandata.

10.14 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 e ha una carica virale bassa (< 50.000 copie/ml). Una 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: la durata della PROM non era un fattore di rischio di trasmissione verticale (Cotter 2012).

10.15 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 betametassone e mantenendo la copertura antibiotica ad ampio spettro. È stato pertanto proposto un algoritmo di gestione in base all'età gestazionale: rimozione immediata < 23 e > 32 settimane; rimozione dopo profilassi con corticosteroidi fra 23 e 31⁺⁶ settimane (Giraldo Isaza 2011). Uno 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).

10.16 Quale è il ruolo della cardiocografia 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 il monitoraggio in continuo e la cardiocografia quotidiana nella prevenzione delle alterazioni patologiche del BCF 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).

10.17 Le pazienti con pPROM possono essere monitorate a casa?

Una revisione Cochrane sull'argomento ha incluso solo 2 trials di modeste dimensioni e ha concluso che lo scarso campione (116 casi) non permette di trarre conclusioni significative, sebbene non ci fossero differenze negli esiti tra i due gruppi (Abou 2014). In caso di pPROM in epoca di vitalità del feto è considerato preferibile il regime di ricovero. Le condizioni permissive per una gestione domiciliare includono: compliance e vicinanza all'ospedale, presentazione cefalica, assenza di contrazioni, infezioni o oligoidramnios. La latenza al parto dopo pPROM tuttavia è in larga parte imprevedibile. Uno studio di coorte retrospettivo, infatti, ha riportato come l'epoca gestazionale inferiore a 26⁺⁰ settimane al momento della pPROM, la presentazione non cefalica e l'oligoidramnios fossero associati ad un maggior tasso di complicanze (morte fetale, distacco di placenta, prolasso di funicolo, parto al domicilio e morte neonatale), soprattutto se in associazione. Per questo motivo gli autori concludono che, ove siano presenti tutte e tre queste condizioni,

debba essere raccomandata l'ospedalizzazione, mentre può essere discusso qualora siano presenti solo uno o due di questi fattori di rischio (Petit 2018).

A differenza di quanto routinariamente suggerito, sembra che la limitazione dell'attività fisica in donne con pPROM conduca ad un minor peso neonatale e ad una minor epoca gestazionale alla nascita e pertanto non vada raccomandata (Omar 2019).

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).

10.18 Quando è il momento più appropriato per l'espletamento del parto 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⁺⁶ settimane) o "near term" (34-36⁺⁶ settimane).

"pPROM remote from term" (23-33⁺⁶ settimane)

Fra 23 e 33.6 settimane è indicato un management conservativo monitorando il rischio infettivo,

il benessere fetale e la crescita fetale. Il timing ottimale del parto rimane incerto e l'epoca gestazionale è il fattore determinante nella scelta.

"pPROM near term" (34-36⁺⁶ settimane)

Per lungo tempo è stata discussa la conduzione da adottare nelle "PROM near term": attesa o nascita immediata? Una recente revisione Cochrane (Bond 2017) ha analizzato 12 trials per un totale di 3617 donne (e 3628 neonati) con pPROM (con epoca gestazionale < 37 settimane), mettendo a confronto i due diversi tipi di conduzione e non sono emerse differenze in termini di sepsi neonatale. Inoltre, nonostante una riduzione del rischio di corionamniosite e della durata della degenza, la nascita immediata esporrebbe il neonato a maggior rischio di distress respiratorio, necessità di ventilazione, mortalità neonatale, ricovero in terapia intensiva e la donna ad un aumento del rischio di endometrite, taglio cesareo, induzione. Pertanto gli autori, influenzati in particolare dai trials condotti su 'late' PPRM (34⁺⁰-36⁺⁶ settimane gestazionali) incluso il PROMPT trial (Morris 2016), concludono che, in assenza di controindicazioni, la condotta di attesa con stretto monitoraggio sia da preferirsi perchè associata a migliori outcomes per mamma e bambino. Ulteriori studi saranno necessari per meglio identificare le categorie in cui questa gestione è controindicata, includendo la valutazione degli esami colturali cervicovaginali e delle caratteristiche del liquido amniotico. Ad oggi, il timing del parto andrebbe discusso singolarmente con ogni coppia, tenendo conto della storia clinica, dell'andamento della gravidanza ed anche delle preferenze della paziente (RCOG 2019). L'ultimo aggiornamento ACOG (2018), oltre a ribadire l'importanza della personalizzazione della terapia, pone un limite massimo alla condotta di attesa: non oltre le 38 settimane gestazionali.

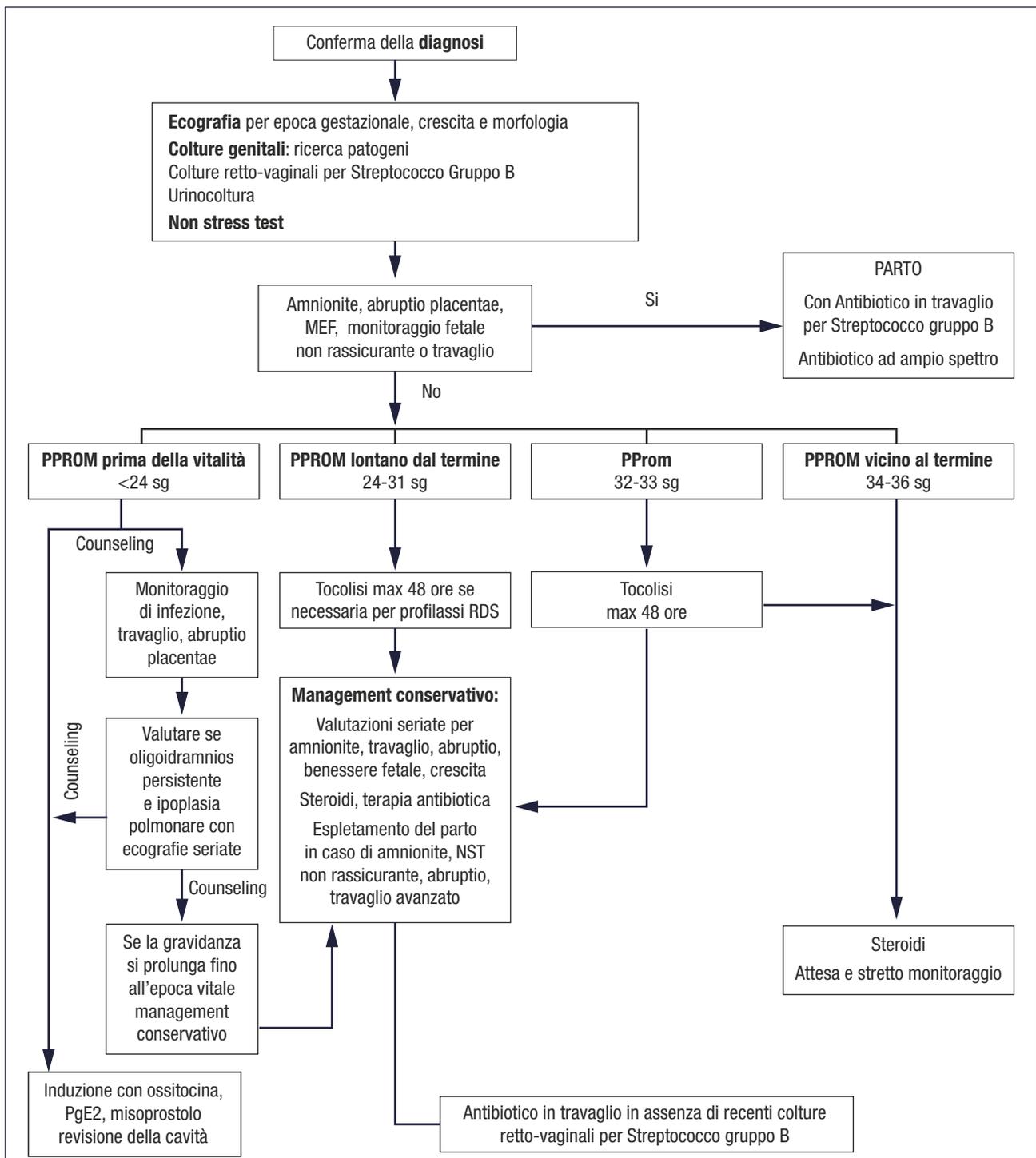


Figura 3. Algoritmo gestione pPROM

10.19 Deve essere fatta una amnioinfusione durante il travaglio?

Non c'è evidenza per raccomandare l'amnioinfu-

sione 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 signifi-

cative 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).

10.20 È differente il management delle pazienti in caso di pPROM prima della vitalità del feto?

“previable pPROM” (14-22⁺⁶ settimane)

L'incidenza di pPROM molto precoce è stimata essere intorno a 4 casi ogni 1000 gravidanze. 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 all'epoca gestazionale della pPROM, a 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 anche i rischi materni vs i benefici di un management conservativo e l'informazione sulla prognosi neonatale, data corralmente 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; è opportuno offrire un supporto psicologico dedicato e formato sulla nascita pretermine e il lutto e/o un consulto presso un centro di riferimento.

Raccomandazioni

- **Minimizzare i rischi infettivi (I A):**
 - 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+6 settimane (I A)
- Infondere Solfato di Magnesio < 34 settimane come neuroprotezione fetale se parto imminente (I A)
- Effettuare un management conservativo < 33.6 settimane in assenza di controindicazioni materno fetali (I A)
- In caso di pPROM > 34 settimane offrire una conduzione d'attesa discussa con i genitori. (I B)
- Non ci sono evidenze su quale sia la conduzione più appropriata < 24 settimane (III C)
- Utilizzare la tocolisi in caso di pPROM solo al fine di consentire profilassi corticosteroidica e/o trasporto in utero in assenza di corioamniosite (I B)

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 Gynecologists. *Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns*. Committee Opinion No. 485. *Obstet Gynecol* 2011;117:1019–27.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Perivable Birth*. *Obstetric Care Consensus* No. 6. *Obstet Gynecol* 2017;130(4):926–928.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Prelabor Rupture of Membranes*. *Practice Bulletin* No. 188. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e14

- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Use of Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery*. 2018 Practice Bulletin No.199, Obstet Gynecol. 2018 Sep;132(3):e103-e119.
- AnanthCVetal.*Preterm premature rupture of membranes, intramniotic infection and oligohydramnios: risk factors for placental abruption* Obstet Gynecol 2004;104:71-77
- Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL. *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. 2017 Mar;3:CD004735
- 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
- Crowley AE, Grivell RM, Dodd JM. *Sealing procedures for preterm prelabour rupture of membranes*. Cochrane Database of Syst Rev. 2016;7:CD010218.
- Dam P, Somnath L, Parnamita B, Pallavi D. *Role of amnioseal in premature rupture of membranes*. Journal of Obstetrics and Gynaecology of India 2011;61(3):296-300.
- Daskalakis GJ, Karambelas AK. *Vaginal Probiotic Administration in the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes*. Fetal Diagn Ther. 2017;42(2):92-98.
- 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.
- Duff P. *Preterm prelabour rupture of membranes: Management – UpToDate*, 2019
- 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
- Gyamfi-Bannerman C, Thom E, Blackwell S, et al. *Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery*. *N Engl J Med* 2016; 374: 1311-20.
- Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA et al. *Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop*. Obstet Gynecol. 2016;127(3):426-36.
- Hofmeyr GJ, Eke AC, Lawrie TA. *Amnioinfusion for third trimester preterm premature rupture of membranes*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;3:CD000942.
- Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the RCOG. *Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36*. BJOG 2017;124:e280-e305.
- 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 treatment of preterm PROM study: impact of initial amniotic fluid volume on pregnancy outcome* Am J Obstet Gynecol 2006;194:438-45
 - Monari F, Parazzini F, Cetin I, Ballarini M, Facchinetti F. *latogenic late preterm birth: when is it recommended? A Delphi survey promoted by the Italian Society of Perinatal Medicine*. Eur J Ob Gyn 2019; 240:23-28
 - Morris JM, Roberts CL, Bowen JPJ et al. *Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial*. Lancet 2016;387:444-52.
 - Nageotte MP, Freedman RK, Garite TJ, Dorchester W. *Prophylactic intrapartum amnioinfusion in patients with preterm premature rupture of membranes*. Am J Obstet Gynecol 1985;153:557-62.
 - NICE guideline. *Preterm labour and birth*. Published: 20 November 2015. Last updated: August 2019.
 - Omar A. *The Effect of Activity Restriction on Infant's Birth Weight and Gestational Age at Birth: PRAMS Data Analysis*. Can J Nurs Res. 2019;51(1):14-22.
 - Petit C, Deruelle P, Behal H, Rakza T, Balagny S, Subtil D, et al. *Preterm premature rupture of membranes: which criteria contradict home care management?* Acta Obstet Gynecol Scand 2018;97:1499-507.
 - Porat S, Amsalem H, Shah PS, Murphy KE. *Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies*. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 393.e1-393.e11
 - Randis TM, Polin RA, Saade G. *Chorioamnionitis: time for a new approach*. Curr Opin Pediatr. 2017;29(2):159-164.
 - Roberts D, Dalziel SR *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturity for women 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
 - Stamrood CAI, Wesses I, Doornbos B, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Schultz W, et al. *Posttraumatic stress disorder following preeclampsia and PPRM: a prospective study with 15 months follow-up*. Reprod Sci 2011;18:645-53.
 - Thomson AJ, on behalf of the RCOG. *Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24+0 Weeks of Gestation. Green-top Guideline No. 73*. BJOG 2019;126:e152-166.
 - Tsoi E, Fuchs I, Henrich W et al. *Sonographic measurement of cervical length in preterm prelabor amniorrhexis* 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 Kempen LEM, van Teeffelen AS, de Ruigh AA, Oepkes D, Haak MC et al. *Amnioinfusion Compared With No Intervention in Women With Second-Trimester Rupture of Membranes: A Randomized Controlled Trial*. Obstet Gynecol. 2019;133(1):129-136.
 - 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.

- Vaitkiene D, Bergstrom S. *Management of amniocentesis in women with oligohydramnios due to membrane rupture: evaluation of a cervical adapter.* Gynecologic and Obstetric Investigation 1995;40:28–31.

11. 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.

MESSAGGI 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 morbosità perinatale.

11.1 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 alle cure intensive neonatali hanno un rischio aumentato di sviluppare complicanze 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 settimane (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).

Uno studio inglese condotto su più di 18.000 neonati gravemente pretermine (< 28 settimane) ha ulteriormente confermato che soprattutto per questi casi la nascita in un ospedale di I livello aumenta il rischio di morte e di danno cerebrale grave (Kjell 2019).

Un recente documento della SIMP propone il trasferimento per epoca gestazionale ≥ 23 fino a 32- 34 settimane e comunque in relazione alle caratteristiche del centro cui la donna si è rivolta (SIMP 2017). Tutte le volte che un Centro spoke ritiene opportuno somministrare corticosteroidi deve contemporaneamente contemplare anche l'opportunità di trasferire la madre in un Centro Hub.

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

Tabella 8. 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	Adeguate livello di assistenza 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

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 così come i trasporti per accertamenti diagnostici o i trasporti interterziari. Tali evenienze dovrebbero essere monitorate.

Tutti i sanitari implicati nelle cure perinatali dovrebbero avere familiarità 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.

La creazione di una rete STAM prevede anche la condivisione fra centri HUB e SPOKE di protocolli per la gestione delle gravidanze ad alto rischio e di protocolli di trasporto che riportino indicazioni, modalità ed equipaggiamento necessari a garantire il trasporto in sicurezza, oltre a ruoli e responsabilità degli operatori sanitari coinvolti.

Lo STAM deve prevedere 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. La formazione è favorita anche

dall'organizzazione periodica di report e audit dei casi clinici gestiti dalla rete. 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.

Sono indicatori di buon funzionamento della rete dello STAM:

- n° di trasporti STAM/anno,
- n° parti < 32 settimane /anno in Centri spoke
- n° nati con peso <1500 grammi in Centri spoke
- n° di back-transport dal centro Hub

11.2 Minaccia di parto pretermine in epoca di perivitalità

Per perivitalità si intende un'epoca gestazionale compresa tra 20 e 25⁺⁶ settimane gestazionali.

In caso di minaccia di parto prematuro, a quest'epoca l'ACOG e la SIMP (ACOG 2017, SIMP 2017, 2019) raccomandano:

- il trasporto antenatale ad un centro con livello avanzato di cure materne e neonatali;
- counselling pre e post natale da parte di un team multidisciplinare;
- la definizione di un "piano preparto", modificabile in base alle condizioni del neonato..

Raccomandazioni

- È opportuno organizzare un trasporto STAM su tutto l'ambito nazionale per ridurre la mortalità e morbosità neonatale. (II-2 A)
- Per garantire l'efficacia dello STAM si raccomanda di organizzare una rete di assistenza attiva 24 ore su 24. (III A)
- Si raccomanda di sviluppare protocolli clinici e organizzativi specifici tra Hub e Spoke per le differenti situazioni cliniche. (III A)
- Si raccomanda il trasferimento nei Centri Hub per epoche gestazionali <32-34 settimane. (II-2 A)

Bibliografia

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). *Perivable Birth*. Obstetric Care Consensus No. 6. *Obstet Gynecol* 2017;130(4):926-928.
- 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.
- Jensen EA, Lorch SA. *Effects of a Birth Hospital's Neonatal Intensive Care Unit Level and Annual Volume of Very Low-Birth-Weight Infant Deliveries on Morbidity and Mortality*. *JAMA Pediatr*. 2015 Aug;169(8):e151906.
- Kjell H, Longford N, Lehtonen L, Modi N, Gale C. *Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching*. *BMJ*. 2019 Oct 16;367:l5678.
- 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

- Società Italiana Medicina Perinatale (SIMP) *Raccomandazioni Sistema di Trasporto Materno Assistito (STAM)*. Gennaio 2017
- Società Italiana Medicina Perinatale (SIMP) *Nascere prima del termine: Strumenti per il counselling perinatale alle famiglie*. Gennaio 2019
- 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*

12. CORTICOSTEROIDI

I corticosteroidi (CS) stimolano la regolazione dell'espressione genica e le funzioni fisiologiche dello sviluppo che esitano nella maturazione polmonare e di altri tessuti. La somministrazione antenata 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 antenata agli steroidi inoltre accentua la risposta postnatale al trattamento con il surfactante. La somministrazione di steroidi determina l'induzione dei β recettori polmonari (che svolgono un ruolo nel rilascio del surfactante e nell'assorbimento del fluido alveolare quando stimolato), l'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). Perché avvengano questi cambiamenti, è necessario che il polmone abbia raggiunto uno stadio di sviluppo che lo rende biologicamente responsivo ai corticosteroidi.

MESSAGGI CHIAVE

La profilassi corticosteroidica prenatale è efficace nel ridurre la mortalità e la morbosità perinatale nelle donne a rischio di parto pretermine tra 24 e 34 settimane gestazionali.

La maggiore efficacia si espleta da 24 ore fino a 7 giorni dalla somministrazione.

La somministrazione di un singolo ciclo di corticosteroidi prenatale secondo la Cochrane Review del 2017 è efficace nel ridurre:

- RDS (RR 0.66 ; 28 studi, 7764 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 genere e la razza non influiscono sull'efficacia.

- IVH (RR 0.55 ; 16 studi, 6093 casi)
- NEC (RR 0.50 ; 10 studi, 4702 casi)
- mortalità neonatale (RR 0.69; 22 studi, 7188 casi)
- sepsi precoce (RR 0.60 ; 8 studi, 1753 casi)

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

12.1 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 delle 26- 28 settimane e dopo le 34 settimane.

Prima di 26 settimane la terapia non è risultata efficace nel ridurre il tasso di RDS (Roberts 2006, Costoloe 2000) ma si sono osservate riduzioni di mortalità e morbosità neonatale (Onland 2011), delle morti neonatali tra 26 e 29 settimane (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, condotto su più di 10.000 casi, ha osservato che i neonati esposti a CS a 23 – 25 settimane hanno avuto una riduzione della mortalità neonatale o infantile, IVH, PVL e NEC (Carlo 2011).

Lo studio svedese EXPRESS (Extremely Pre-term Infants in Sweden Study) ha valutato la sopravvivenza nei neonati sotto la 27 settimana in relazione alle cure perinatali, riscontrando che il

trattamento con corticosteroidi riduce la mortalità neonatale entro 1 anno di vita, anche nei nati alla 23 settimana (Kallen, 2015).

Una revisione sistematica e meta-analisi Cochrane sui nati a 23-24 settimane, che ha incluso 3626 casi, ha dimostrato una riduzione della mortalità del 52% nei casi trattati ($R=0.45$, 95% CI 0.36 - 0.56) (Roberts 2017). Le principali complicanze della prematurità, inclusa l'RDS, si riducono spontaneamente dopo 34 settimane gestazionali e il numero necessario di casi da trattare per prevenire le complicanze aumenta; la review tuttavia osserva un beneficio dei CS somministrati tra 33 e 34⁺⁶ nel ridurre l'RDS (RR 0.53, 95% CI 0.31-0.91; 2 studi, n = 434 casi). Il meccanismo d'azione a quest'epoca è verosimilmente legato ad un aumento dell'espressione dei canali epiteliali del sodio che permettono agli alveoli di convertire la secrezione con l'assorbimento del fluido alveolare.

Uno studio randomizzato prospettico del Maternal Fetal Medicine Unit Network degli Stati Uniti ha arruolato 2831 donne tra 34⁺⁰ e 36⁺⁶ con elevata probabilità di parto pretermine a membrane integre o rotte, escludendo le donne già precedentemente trattate o che hanno partorito entro 12 ore ed ha dimostrato che la somministrazione riduce significativamente le complicanze respiratorie fetali (RDS, displasia broncopolmonare, tachipnea transitoria, necessità di terapia con surfactant, $p=0.02$) determinando viceversa un aumento significativo dell'ipoglicemia neonatale, senza modificare l'incidenza delle altre complicanze materne e fetali (Gyamfi-Bannermann, 2016).

Recentemente l'American College ha raccomandato di eseguire la profilassi tra 34⁺⁰ e 36⁺⁶ in gravide con minaccia di parto pretermine che non hanno precedentemente eseguito la profilassi corticosteroidica. Il NICE suggerisce di considerare l'uso dei corticosteroidi per le donne tra 34⁺⁰ e 35⁺⁶ settimane con minaccia di parto pretermine o in

travaglio, con pPROM o per le quali si è pianificato il parto (NICE 2019). La succitata Cochrane del 2017 non ritiene però che i dati siano attualmente sufficienti a dimostrare una indicazione in questa epoca di gravidanza: in particolare si sottolinea l'assenza di studi sugli effetti a lungo termine.

Condizioni particolari

- **Infezione:** in caso di infezione intraamniotica l'uso dei CS è controverso per il timore di modificare la risposta immune materna o feto-neonatale. Le donne con corionamniosite clinica sono state sempre escluse dagli RCT sull'uso degli steroidi. Una meta analisi su 7 studi di corte osservazionali 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 corticosteroidica; è essenziale tuttavia iniziare una terapia antibiotica ad ampio spettro e non posticipare il parto, se ritenuto urgente, per concludere la terapia corticosteroidica.

- **IUGR e SGA.** Non ci sono trial randomizzati in questa categoria di pazienti; le evidenze si basano su studi osservazionali e retrospettivi. Una review sistematica di 9 studi (2846 casi, 3 studi su IUGR, 5 su SGA e 1 su SGA e IUGR) non dimostra differenze di mortalità perinatale o infantile e RDS, anche se si osserva un trend a favore dei neonati trattati con CS (OR 0.83 1126 casi) per quanto attiene alle lesioni cerebrali. 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).

12.2 Quale tipo di corticosteroide: betametasone o desametasone?

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 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 ha mostrato 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. Un recente RCT confronta gli esiti dei due tipi di CS su 1509 feti senza dimostrare differenze in termini di mortalità e disabilità neurosensoriale a 2 anni (Crowther 2019).

12.3 Quale 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 ore (4 dosi). La preparazione non deve contenere solfiti che sono neurotossici per il feto.

Il pieno effetto della terapia si ha a 48 ore dalla prima somministrazione ed entro 7 giorni (Elimian

2003), tuttavia un effetto benefico si osserva già dopo 24 ore dalla prima dose (Melamed, 2015) 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 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).

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 (Norman 2017).

12.4 È opportuno ripetere la somministrazione di corticosteroidi?

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 (Crowther 2011). Cicli ripetuti di steroidi prenatali in caso di persistenza del rischio di parto prematuro 7 giorni dopo il 1° ciclo di steroidi si associano ad un ridotto rischio di RDS (RR 0.83, 95% CI 0.75-0.91) e di morbosità severa (morte, RDS, IVH severa PVL e NEC) (RR 0.84, 95% CI 0.75-0.94) ma anche ad una riduzione del peso alla nascita medio (differenza media 75.79 gr, 95% CI -117.63 – -33.96).

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 nelle 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, oltre le 29 settimane, sembra ci siano più svantaggi che vantaggi utilizzando una politica di cicli ripetuti (Zephyrin 2013). Un studio randomizzato (Asztalos 2013) non ha evidenziato benefici o effetti avversi di più cicli di CS sugli esiti a breve termine.

2. Unico ciclo “rescue”

Alcuni autori hanno 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), riduzione dei giorni di ventilazione e di morbosità 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). La revisione Cochrane 2011 ha confermato gli effetti sulla riduzione dell'RDS e un effetto sulla riduzione del peso alla nascita, senza altri effetti sulla morbosità.

Le principali linee guida propongono due diversi approcci: secondo l'ACOG (2017) il rescue course è supportato nelle donne che hanno ricevuto il precedente trattamento più di 2 settimane prima se l'epoca gestazionale è < 34 settimane. Nella pPROM l'uso del “rescue course” è controverso. Il NICE (2019) propone di non offrire di routine un ciclo rescue o ripetuto, ma di considerare l'intervallo dall'ultimo ciclo, l'epoca gestazionale, la probabilità di parto entro 48 ore.

Secondo la SIMP, dosi multiple sono raccomandate “(...) quando il primo ciclo è stato effettuato prima di 26 settimane o quando prima di 33 settimane è presente una reale minaccia”(SIMP 2017).

12.5 I corticosteroidi prenatali sono sicuri?

Effetti sulla madre

L'uso dei CS non aumenta le complicanze materne gravi, infettive o ipertensive nei Paesi ad elevato reddito (Roberts 206, Smolders-de Haas 1990, Dessens 2000).

La transitoria iperglicemia indotta dai CS, a partire da 12 ore dopo la prima, richiede di aggiustare la terapia con insulina nelle donne con diabete, specie se 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 (su 3627 casi), infantile (su 1010 casi) o dell'adulto (su 988 adulti).

Anche se non sono da considerarsi come effetti avversi, i CS possono influenzare le condizioni e il comportamento 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 cardiocografico mostra generalmente una riduzione della variabilità 2-3 giorni dopo la somministrazione di steroidi, così come si osserva una riduzione dei movimenti globali e dei movimenti respiratori (Schneider 2010). Tali effetti sono transitori ma la presenza di decelerazioni non è 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: 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.

Un RCT svolto nei paesi a basso o medio reddito, condotto con l'intento di implementare l'impiego dei corticosteroidi nei pretermine, ha dimostrato un aumento della mortalità neonatale nei nati esposti con peso > di 2,5 kg e delle infezioni materne, a sottolineare che l'offerta dei corticosteroidi deve essere rivolta solo a casi a reale rischio di parto pretermine e all'interno di un programma complessivo che include antibiotico terapia e cure adeguate per la donna e il neonato (Althabe 2015).

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 review sugli esiti infantili nei nati che avevano ricevuto un ciclo di CS antenatali ha mostrato un rischio ridotto di paralisi cerebrale infantile (RR 0.68), disabilità severa (RR 0.79), 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 (Asztalos 2013).

Raccomandazioni

- **La terapia corticosteroidica prenatale è raccomandata per le donne a rischio di parto prematuro tra 24 e 34⁺⁶ settimane di gestazione. (I A)**
- **Per epoche gestazionali inferiori a 24 settimane valutare caso per caso. (II-2 B)**
- **La terapia corticosteroidica prenatale è raccomandata quando il parto prematuro è previsto entro 24 ore e fino a 7 giorni dopo il trattamento. (II-1 A)**
- **Utilizzare Betametasone (12 mg im x 2) o Desametasone (6 mg im x 4) secondo gli schemi standard proposti. (I A)**
- **La terapia corticosteroidica prenatale è raccomandata anche nelle donne con pPROM. (I A)**
- **La terapia corticosteroidica prenatale non è controindicata in donne con corionamniosi-**

te subclinica o clinica, senza però posticipare il parto rispetto alle indicazioni cliniche e con contemporanea terapia antibiotica a largo spettro. (II-2 C)

- La terapia corticosteroidica prenatale non è controindicata in donne con disturbi ipertensivi. (I A)
- La terapia corticosteroidica prenatale è raccomandata in donne con diabete pregestazionale e gestazionale. Si raccomanda di prevenire l'iperglicemia materna. (I A)
- La terapia corticosteroidica prenatale è raccomandata nelle donne anche in presenza di un feto con restrizione di crescita. (II-2 B)
- Considerare la ripetizione di un singolo ciclo di corticosteroidi 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. (I C)

Bibliografia

- ACOG Committee Opinion. *Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation*. August 2017
- Althabe F, Belizan JM, McClure EM et al. *A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial*. Lancet. 2015 Feb 14; 385 (9968): 629-639
- Ahmed M, Sayed Ahmed W, Mohammed T. *Antenatal steroids at 37 weeks, does it reduce neonatal respiratory morbidity? A randomized trial*. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 28:1486-90.
- 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.
- Balci O, Ozdemir S, Mahmoud A, Acar A, Colakoglu M. *The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy*. Gynecol Obstet Invest 2010; 70: 95-9.
- 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, Ashwood P, Andersen CC et al. *Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicenter, double-blind, randomized controlled trial*. Lancet Child Adolesc Health. 2019 Sep 12. pii: S2352-4642(19) 30292-5
- Crowther CA, McKnight 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. 2015 Jul 5; (7): 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.
- Gyamfi-Bannerman C, Thom E, Blackwell S, et al. *Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery*. N Engl J Med 2016; 374: 1311-20.
- Källén K, Serenius F, Westgren M, Maršál K; EXPRESS

- Group. *Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS)*. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94(11):1203-14.
- 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.
 - Melamed N, Shah J, Soraisham A et al. *Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates*. *Obstet Gynecol*. 2015 Jun;125(6):1377-84.
 - 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.
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Clinical guidelines on Preterm labour and birth*. August 2019
 - Norman M, Piedvache A, Børch K, Drasbek Huusom L, et al. *Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants. Results From the EPICE Cohort*. *JAMA Pediatrics*. 2017 Jul 1;171(7):678-686
 - Onland w, DE Laat MW, Mol BW et al. *Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks gestation: a systematic review of randomized controlled trials*. *Am J Perinatol* 2011; 28: 33- 44.
 - Porto A, Coutinho I, Correia J, Amorim M. *Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial*. *BMJ* 2011; 342. 1696-d1696.
 - Ramadan M, Hussein G, Saheb W, Rajab M, Mirza F. *Antenatal corticosteroids in the late preterm period: a prospective cohort study*. *J Neonatal Perinat Med* 2016; 9:15–22.
 - Roberts D, Brown J, Medley N Dalziel SR. *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 3. Art. No.: CD004454.
 - Royal College of 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 high cortical function: a fetal magnetoencephalography 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- years follow up*. *Pediatrics* 1990;86:65-70.
 - Società Italiana di Medicina Perinatale *Profilassi corticosteroidica*. Raccomandazioni SIMP Ottobre 2017
 - 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.
 - Travers CP, Clark RH, Carlo WA et al. *Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study*. *BMJ* 2017; 356: j 1039
 - 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 initial single course*. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1086-9.
 - World Health Organization. *WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes*. 2015

13. 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 < 33+6 settimane riduce la paralisi cerebrale infantile.

La dose e il tempo di somministrazione ottimali non sono ancora definiti. La profilassi è efficace nel ridurre il tasso di paralisi cerebrale se iniziata entro 12 ore prima del parto.

13.1 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 come obiettivo primario l'efficacia del Solfato di Magnesio nella prevenzione della morte, della PC e del danno neurologico. La Tabella 12 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 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) (Doyle 2009). Questa riduzione del rischio comporta la necessità di trattare 63 casi (NNT) con Solfato di Magnesio (95% confidence interval 43-87) per prevenire un caso di morte o PC.

Due successive meta-analisi hanno raggiunto conclusioni simili (Conde-Aguledo 2009; Constantine 2009) e una meta-analisi su dati individuali dei pazienti arruolati nei singoli studi (individual participant data meta-analysis) ha confermato questi risultati (Crowther 2017). È 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, le linee guida canadesi del 2019 propongono di utilizzare il bolo di 4g endovena in 30 minuti, con l'opzione libera di scegliere di somministrare o meno il mantenimento di 1 g/h (a differenze delle precedenti linee guida del 2011, in cui era suggerita la somministrazione del mantenimento). La profilassi è efficace nel ridurre il tasso di paralisi cerebrale se iniziata entro 12 ore prima del parto. Se intercorrono più di 12 ore dalla somministrazione al parto, l'efficacia è ridotta (Maggie, 2019).

Tabella 9. Caratteristiche ed esiti dei trial clinici randomizzati che hanno valutato l'uso del Solfato di Magnesio con finalità di neuroprotezione nei parti pretermine (Doyle 2009)

Autore (anno), nome del trial	Soggetti trattati	EG	Dose di MgSO ₄ : bolo/mantenimento	Preeclampsia	RR di paralisi cerebrale e morte (95% CI)
Mittendorf (2002), MAGnet	57	<34 sett	4 g /2-3 g/ora	Excluded	4.83 (0.60-38.90)
Crowther (2003), ACTOMgSO	1062	<30 sett	4 g /1 g/ora	15%	0.82 (0.66-1.02)
Marret (2006), PREMAG	564	<33 sett	4 g / nessuno	Excluded	0.80 (0.58-1.10)
Rouse (2008), BEAM	2241	<32 sett	6 g / 2 g/ora	Excluded	0.90 (0.73-1.10)
COMPLESSIVO					0.85 (0.74-0.98)

13.2 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 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
- allertare l'anestesista
- ventilare paziente con Ambu e ossigeno al 100%
- dosare magnesemia e calcemia
- inoculare lentamente ev 10 mg di calcio gluconato al 10%

Raccomandazioni

- **In caso di parto pretermine imminente < 33+6 settimane è indicato somministrare Solfato di Magnesio (I A)**
- **Non ritardare il parto per somministrare Sol-**

fato di Magnesio in presenza di indicazioni emergenti materno/fetali (III E)

- **Somministrare un carico di 4 g in 20-30 minuti seguito da 1 g/ora per una durata massima di 24 ore (II-2 B)**
- **Nel caso di un parto pretermine programmato per indicazioni fetali o materne, somministrare Solfato di Magnesio entro 4 ore prima del parto (I A).**
- **Considerare di ripetere la somministrazione dopo che sono trascorse 12 ore dalla precedente (III B).**
- **Monitorare attentamente le condizioni materne (Parametri vitali, FR, ROT, diuresi) e fetali (III A)**
- **La somministrazione di Solfato di Magnesio con finalità di neuroprotezione fetale non deve in alcun modo influenzare le decisioni cliniche sulla rianimazione neonatale (II-1 B).**

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 Guide-

- line 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.
 - Crowther CA, et al. *Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis*. PLoS Med 2017; 14(10): e1002398.
 - 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 LA, et al. No. 376 - Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. J Obstet Gynaecol Can 2019;41(4): 505-522.
 - 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.

14. ANTIBIOTICI

L'infiammazione/infezione intra-amniotica e /o la corionamniosite clinica sono un noto fattore di rischio del parto pretermine e sono 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, broncodi-splasia e paralisi cerebrale.

MESSAGGI CHIAVE

In presenza di minaccia di parto pretermine a membrane integre, la profilassi antibiotica aumenta la mortalità e morbosità neonatale, aumenta il rischio di paralisi cerebrale infantile e riduce il rischio infettivo materno.

In presenza di pPROM, la somministrazione antibiotica è di beneficio per il prolungamento della gravidanza e riduce gli esiti neonatali avversi.

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

14.1.1 Antibiotici nella minaccia di parto pretermine a membrane integre

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 anche un aumentato rischio di morte perinatale (vedi Tabella 13 per dettaglio).

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 riguardo al danno neurologico moderato o severo (Kenyon 2008). Tuttavia, nel sottogruppo le cui madri ricevevano macrolidi e betalattamici combinati, aumentava significativamente la paralisi cerebrale (RR 2.83) in confronto al sottogruppo trattato con placebo; 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 deter-

Tabella 10. 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

minava un maggior numero di morti neonatali (RR 1.51) e CP (RR 1.67).

Nella valutazione complessiva appare quindi che la somministrazione di antibiotici profilattici nella minaccia di parto pretermine a membrane integre deve essere evitata.

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

In caso di travaglio pretermine è indicata la profilassi intrapartum con Ampicillina 2g/e.v. da proseguire 1gr/e.v. ogni 4 ore fino al parto (Verani 2010, Puopolo 2019).

Ciò va attuato indipendentemente dalla positività o meno del tampone vaginale/rettale per GBS.

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).

14.1.3 Antibiotici nel parto pretermine a membrane rotte (pPROM)

Vedi pag. 69

14.1.4 Antibiotici nella corioamniosite clinica

La diagnosi di corioamniosite clinica si basa sulla presenza di febbre materna ≥ 38 gradi e almeno due delle condizioni sotto riportate (Greenberg 2012):

- Leucocitosi materna (> 15.000 cells/mm³)
- Tachicardia materna (> 100 bpm)
- Tachicardia fetale (> 160 bpm)

- Dolorabilità uterina
- Liquido amniotico maleodorante

14.2 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 in cui l'antibiotico è stato confrontato col placebo le donne hanno ricevuto terapia orale, endovenosa, o, nella maggior parte dei casi, endovenosa seguita da terapia orale (Flenady 2013). In quasi tutti i trial venivano somministrati antibiotici 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, l'uso di questo farmaco dovrebbe essere evitato (Mercer 2003).

Il regime antibiotico intra-partum deve coprire patogeni aerobi produttori di Beta-lattamasi e gli anaerobi: la terapia consigliata dall'ACOG comprende Ampicillina (2 g EV ogni 6 ore) e Gentamicina (carico di 2 mg/kg EV seguito da 1.5 mg/kg ogni 8 ore oppure 5 mg/kg EV ogni 24 ore). In caso di lieve allergia alle penicilline (basso rischio di anafilassi), la terapia consigliata è Cefazolina (2 g EV ogni 8 ore) e Gentamicina (carico di 2 mg/kg EV seguito da 1.5 mg/kg ogni 8 ore oppure 5 mg/kg EV ogni 24 ore). In caso di severa allergia alle penicilline (alto rischio di anafilassi) è consigliato l'utilizzo di Clindamicina (900 mg EV ogni

8 ore) oppure Vancomicina (1 gr EV ogni 12 ore) e Gentamicina (carico di 2 mg/kg EV seguito da 1.5 mg/kg ogni 8 ore oppure 5 mg/kg EV ogni 24 ore). Per quanto riguarda il regime antibiotico da seguire nel post-partum, non è consigliata ulteriore terapia antibiotica in caso di parto vaginale; al contrario, in caso di taglio cesareo, è consigliata almeno un'ulteriore dose di antimicrobici (ACOG 2019).

Lo schema terapeutico che prevede l'utilizzo di Gentamicina 5 mg/kg EV ogni 24 ore (una singola dose giornaliera) risulta essere più comodo e ugualmente efficace allo schema terapeutico che prevede la tripla somministrazione di farmaco (carico di 2 mg/kg EV seguito da 1.5 mg/kg ogni 8 ore). Ricordiamo che la singola somministrazione non determina un aumento di incidenza di casi di tossicità materna da farmaco (Tita 2019).

Raccomandazioni

- **L'antibiotico profilassi non è raccomandata nelle donne con minaccia di parto pretermine a membrane integre in assenza di infezione clinicamente manifesta (I E)**
- **In presenza di pPROM è opportuno somministrare terapia antibiotica in quanto prolunga il periodo di latenza, ha effetti benefici materni e perinatali a breve termine, senza effetti negativi a lungo termine (I A)**
- **La scelta del farmaco dovrebbe includere l'associazione di antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire gram +, gram – e anaerobi (I A)**
- **Evitare associazione Betalattamici + Acido Clavulanico (I E)**
- **È indicata la profilassi intrapartum con Ampicillina 2g/e.v. da proseguire 1gr/e.v. ogni 4 ore fino al parto indipendentemente dalla positività o meno del tampone vaginale/retale per GBS (I A)**

Bibliografia

- ACOG Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion n. 712: *Intrapartum management of intraamniotic infection*. *Obstet Gynecol* 2017; 130:e95. Reaffirmed 2019
- 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 Collaborative 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 prema-*

- ture 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.
 - Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ, Committee On Fetus And Newborn; Committee On Infectious Diseases
 - *Management of Infants at Risk for Group B Streptococcal Disease* Pediatrics 2019; 144 (2)
 - Pierson RC, Gordon SS, Haas DM *A Retrospective Comparison of Antibiotic Regimens for Preterm Premature Rupture of Membranes*. Obstet Gynecol 2014;124:515–9
 - Tita AT. *Intra-amniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I)*, UpToDate 2019
 - Verani JR, McGee L, Schrag SJ *Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010*. MMWR Recomm Rep. 2010 Nov 19;59(RR-10):1-36
 - 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

15. MODALITÀ DEL PARTO

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. 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 2017 ha riportato un tasso di taglio cesareo di 43,2% nelle gravidanze < 37 settimane con presentazione cefalica (classe X di Robson), mentre sulla stessa popolazione, i dati della Regione Lombardia relativi al 2016 riportano un tasso del 44,3%; in Campania nel 2015 il tasso è stato del 60,4%. I dati europei dell'Euoperistat 2010 (i dati del rapporto 2015 non riportano i tassi per epoca gestazionale) 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. 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).

Se l'indicazione al TC nella minaccia di travaglio prematuro non è assoluta osservare l'andamento delle contrazioni nel tempo permette alla donna di partorire ad un'epoca gestazionale più avanzata.

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.

Discutere con i genitori i benefici e i rischi del ricorso a un taglio cesareo, in particolare per le implicazioni su future gravidanze.

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 counselling 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*.

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

Negli studi che valutano la modalità ottimale di espletamento del parto prematuro in termini di riduzione di mortalità e morbosità 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

L'unica Cochrane review su tema è di Alfirevic e collaboratori (2013) ed 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.

Il WHO ha recentemente condotto un'analisi secondaria utilizzando i database di 2 numerose coorti: il World Health Organization Global Survey (GS) e il Multi-country Survey (MCS). Il campione ha incluso 15.471 gravidanze singole provenienti da 237 unità operative di 21 Paesi nel GS e 15.053 gravidanze provenienti da 239 unità operative di 21 Paesi nel MCS che hanno partorito tra 22 e 36 settimane. Paragonando le 2 modalità di parto, le donne sottoposte a TC hanno avuto un maggior numero di ricoveri in rianimazione, di near miss materni e un aumento di ricoveri in TIN dei neonati ma una ridotta mortalità intrauterina recente e mortalità perinatale. Tuttavia, poiché l'informazione sulle motivazioni della scelta di una modalità di parto rispetto all'altra non erano disponibili, i risultati sui potenziali vantaggi e svantaggi del ricorso al taglio cesareo devono essere considerati con cautela nella scelta della modalità di parto. I risultati dell'analisi sembrano aver trovato un beneficio nel ricorso al TC nelle presentazioni non di vertice, mentre per le presentazioni di vertice gli autori lasciano aperte le 2 possibilità consigliando di coinvolgere i genitori nel counselling (Luong Than 2019).

Selezionando gli studi di coorte nazionali, un'am-

pia 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 40.764 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 extracraniale, 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 2.094 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).

Berghenhenegouwen 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. Non è stata possibile analizzare gli studi secondo il criterio dell'*intention to treat* o corretti per i bias che inevitabilmente presentavano.

Numerosi dati derivano dal NICHD-sponsored Consortium on Safe Labor nel quale la mortalità neonatale è stata valutata su 2.906 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 2.460 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 (II-1 A)

- **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 (II-2 C)**
- **Nella presentazione podalica il taglio cesareo riduce la mortalità neonatale (II-2 A)**
- **L'applicazione di ventosa ostetrica < 35 settimane è sconsigliabile per l'aumento delle complicanze associate all'uso dello strumento (II-2 B)**
- **È opportuno effettuare un counselling appropriato con i genitori e coinvolgerli nella scelta della modalità del parto. Il counselling deve includere i dati degli esiti neonatali del Centro per classi di peso ed epoca gestazionale (III A)**

15.2 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 cardiocotografia 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 sistema ortosimpatico sul parasimpatico (Westgren 1984).

In presenza di tachicardia è opportuno ricercare comunque la possibile causa, perché, sebbene possa essere espressione del simpatico, 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 modestamente ridotto e non si associa ad altri indici d'allarme, può essere espressione dell'imaturità 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 e.v./i.m.) (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 frequenti nei feti < 33 settimane, perché le cause di ridotta perfusione dello spazio intervilloso sono più comuni (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'imaturità funzionale del Sistema Nervoso Centrale piuttosto che l'insulto ipossico (Afors 2011).

15.3 Interpretazione della CTG pretermine intrapartale per epoca gestazionale

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

160 bpm. Sopra i 160 bpm se la tachicardia è persistente, può essere correlata al rischio di infezione intraamniotica e a febbre materna da corionamniosite. La variabilità è spesso ridotta per l'immatunità 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 26-28 settimane: le caratteristiche della cardiocografia 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 settimane (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 28-32 settimane: 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 cardiocografiche continuano ad essere 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 32-36 settimane: 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'e-

poca gestazionale i tempi di tolleranza dell'ipossia permangono ridotti rispetto a un feto a termine.

CTG nel feto con IUGR e pretermine: 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).

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

La cardiocografia 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 < 32 settimane questa procedura è controindicata, tra le 32 e le 37.0 settimane può essere utilizzata qualora non sia possibile monitorare in altro modo il battito cardiaco fetale (NICE 2015).

Raccomandazioni

- **Personalizzare la conduzione clinica in particolare nelle gravidanze ad epoche gestazionali inferiore alle 28 settimane valutando la sopravvivenza e gli esiti a distanza dell'epoca gestazionale specifica. 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. (III A)**

- Nell'interpretare il tracciato cardiocografico riconoscere la normale fisiologia del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso a quell'epoca gestazionale e l'interferenza dei farmaci. (II-3 B)
- Prima di iniziare un monitoraggio elettronico continuo in base all'epoca gestazionale, 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. (III B)

15.5 Quale sostegno e informazione bisogna 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 morbosità, di ricovero prolungato, di mortalità anche tardiva e di esiti a distanza. È importante quindi fornire ai genitori informazioni specifiche e offrire loro sostegno rendendoli compartecipi del processo. Le informazioni debbono essere diversificate in funzio-

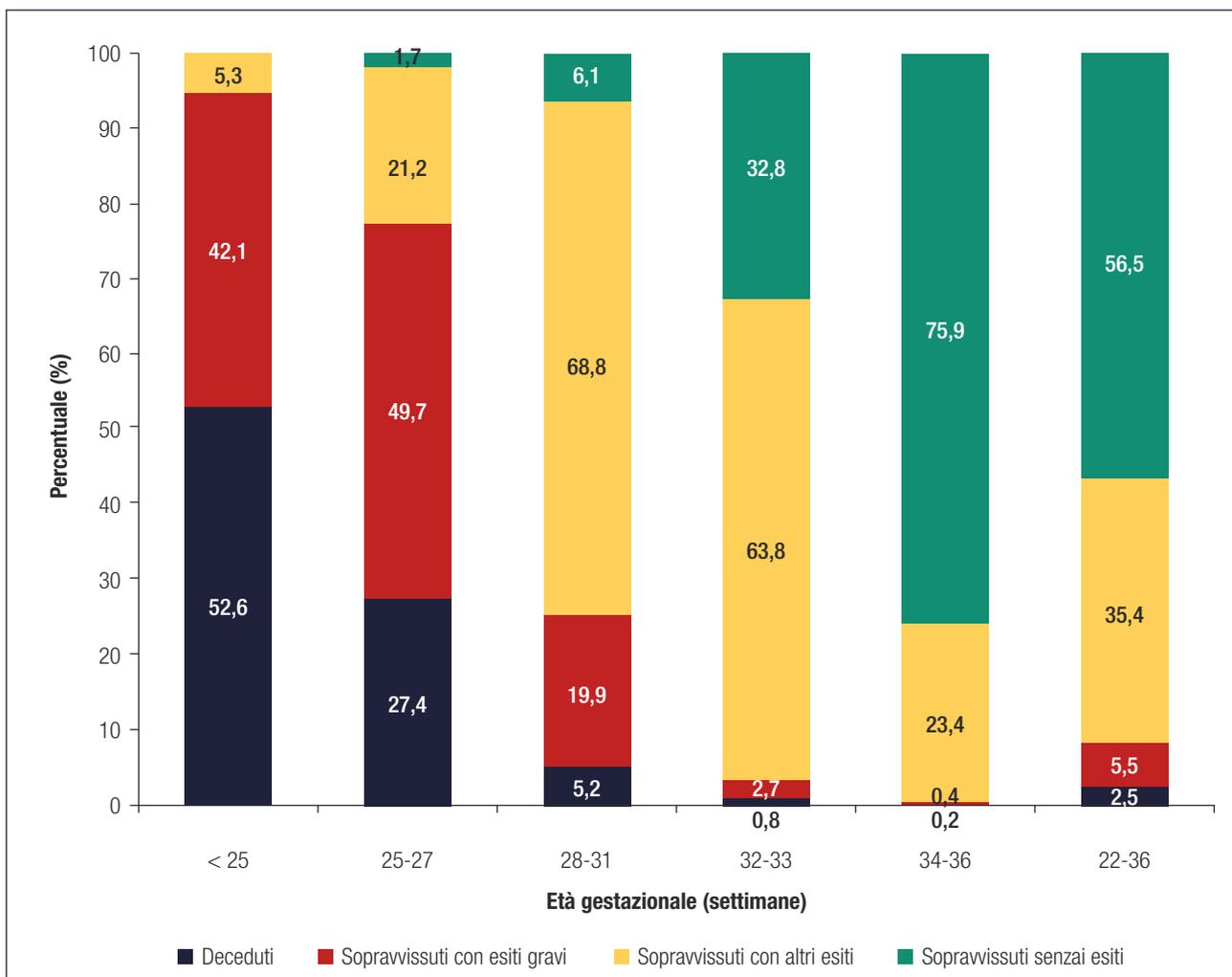


Figura 4. Mortalità ed esiti alla dimissione per classe di EG. Anno 2017

ne delle fasce di prematurità. Infatti dalla tabella seguente, prodotta dal Network Neonatale della Società Italiana di Neonatologia, si può osservare come gli esiti siano nettamente differenti per classi di epoca gestazionale (Di Lallo 2018).

I colloqui sono parte integrante del percorso assistenziale, devono quindi essere inseriti nella documentazione clinica per essere d'aiuto ai professionisti nel fornire informazioni coerenti e integrate al fine di trasmettere ai genitori la percezione di essere accolti in un contesto assistenziale multidisciplinare e condiviso. Al riguardo la Società Italiana di Medicina Perinatale ha prodotto delle raccomandazioni dettagliate che costituiscono un utile riferimento quando deve essere effettuato un counselling perinatale (SIMP, 2019).

Tra 34 e 36 settimane, 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 alle 34 settimane 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).

Ciononostante, 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 e a mantenere l'allattamento al seno. Tra 28 e 34 settimane i genitori dovrebbero essere sostenuti con un approccio multidisciplinare sia prima che dopo il parto per affrontare positivamente i problemi che possono incontrare, favorendo la familiarizzazione con il reparto in cui il neonato

verrà ricoverato, offrendo un supporto psicologico, invitando i neonatologi ad anticipare quali procedure assistenziali verranno erogate.

Tra 23 e 27.6 settimane l'assistenza perinatale richiede 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 nocimento 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 (Ladhani 2017, Lemyre 2017).

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. Sul problema se avviare la rianimazione nel corso delle 23 settimane di gestazione, più del doppio dei

medici è diventato favorevole alla rianimazione (21 vs 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 morbosità 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. In questi rari casi, ove possibile, i colloqui con i genitori devono essere esaustivi, condotti in luoghi adeguati, possibilmente alla presenza anche di uno psicologo.

Raccomandazioni

- **È raccomandato conoscere i dati di sopravvivenza e morbosità della popolazione di neonati prematuri assistiti presso la propria struttura per poter effettuare un colloquio congiunto ostetrico/neonatologico specifico con i genitori. (III A)**

- **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. È opportuno che questo supporto sia offerto a partire dalla degenza in ostetricia e prosegua sul piano socio-assistenziale anche dopo il periodo di ricovero ospedaliero della madre e/o del neonato. (III A)**
- **Si raccomanda la stesura e la condivisione di linee guida comuni tra personale sanitario ostetrico, neonatologico e genitori per la corretta gestione della prematurità. (III A)**

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 Chandrharan E. *Use of continuous Fetal Monitoring in a preterm fetus: clinical dilemmas and recommendation for practice.* Journal of Pregnancy maggio 2011;1-7
- Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. *Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons.* Cochrane Database Syst Rev. 2013 Sep 12;(9):CD000078
- Berghenhenegouwen 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 counseling.* Pediatrics 2005;115:e478-87.
- Burnus D.R., O'Shea T.M., Ville J.C. & Mueller-Heubach E.

- The predictive value of intrapartum 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, Halloran 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. *Cardiotocografia. Quando utilizzarla, come interpretarla, quali management guida pratica.* Ed Piccin, 2018
 - 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 threatened preterm labor.*Ultrasound Obstet Gynecol, 2004; 24. 554-7 (Level II 3)
 - Ghi T, Fieni S, Chandraharan E, Frusca T. *Cardiotocografia intrapartum. Concetti chiave per una nuova interpretazione.* Editeam 2018
 - 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.
 - Ladhani NNN, Chari RS, Dunna MS, Jones G, Shah P. *Obstetric Management at Borderline Viability.* JOGC, September 2017, 39; 9:781-791
 - 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.
 - Lemyre B, Moore G. *Counseling and management for anticipated extremely preterm birth.* Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Mar 2 2017
 - Luong Thanh BY, Lumbiganon P, Pattanittum P, Laopai-boon M, Vogel JP et al. *Mode of delivery and pregnancy outcomes in preterm birth: a secondary analysis of the WHO Global and Multi-country Surveys.* www.nature.com/scientificreports, ottobre 2019
 - 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 Health 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.* August 2019.
 - Raju TN, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF Jr. *Perivable 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.

- Società Italiana Medicina Perinatale *Nascere prima del termine: Strumenti per il counselling perinatale alle famiglie*. Gennaio 2019
- Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG obstetric care consensus no. 3: *Perivable birth*. *Obstet Gynecol*, 2015;126(5):e82-94.
- 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.

16. IL CLAMPAGGIO DEL FUNICOLO

Circa il 25-60% del volume totale di sangue della circolazione fetoplacentare si trova nella placenta. Il mantenimento del flusso ematico cordonale, garantito dal clampaggio differito dopo il parto, è parte integrante della fisiologica transizione dalla circolazione fetale a quella neonatale. Nel neonato pretermine i meccanismi di adattamento cardio-respiratorio non sono ancora completamente sviluppati, inoltre il volume ematico sequestrato nella placenta è inversamente proporzionale all'epoca gestazionale. Pertanto, la stabilizzazione post-natale e la trasfusione placentoneonatale possono richiedere più tempo rispetto al neonato a termine (Aladangady 2006). 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.

MESSAGGI CHIAVE

Nei neonati pretermine il clampaggio tardivo del funicolo si associa a minor necessità di emotrasfusioni, maggior stabilità emodinamica e minor incidenza di emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e mortalità.

16.1 Qual è il timing appropriato per il clampaggio del funicolo?

Sintesi delle prove

Non è noto quale sia l'intervallo di tempo ottimale tra nascita e clampaggio e se questo intervallo debba essere correlato all'epoca gestazionale. La ventilazione spontanea e assistita prima del clampaggio

del funicolo aumenta la stabilità cardiovascolare del neonato migliorando il flusso ematico polmonare. Rispettare la transizione fisiologica fetoneonatale a cordone integro e attendere che il neonato respiri prima di clampare il funicolo sembra essere l'indicazione migliore (Ersdal 2014). Inoltre, consentire le manovre di assistenza al neonato a cordone integro implica la possibilità di includere negli studi i neonati che probabilmente possono beneficiare maggiormente del clampaggio differito.

L'utilità del clampaggio precoce non è stata dimostrata (RCOG 2015). Al contrario, ritardare il clampaggio facilita l'adattamento cardiocircolatorio del neonato, oltre a ridurre la perdita delle riserve marziali, delle immunoglobuline e delle cellule staminali ematopoietiche (Ceriani 2006).

In vari studi, in caso di parto pretermine il clampaggio tardivo è associato a riduzione di morte neonatale (< 32-34 settimane), emorragia intraventricolare (IVH), enterocolite necrotizzante, sepsi tardiva e del ricorso a emotrasfusioni (Hutton 2007, Backes 2014, Fogarty 2018, Rabe 2019).

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). In uno studio, il clampaggio ritardato nei nati sotto 32 settimane si associa a migliori prestazioni motorie a 18-22 mesi (Mercer 2016). I dati in letteratura sono tuttavia insufficienti per trarre conclusioni esaustive sul follow-up e gli esiti neurologici nella prima infanzia.

Nella tabella 11 sono riportati i risultati della più recente metanalisi (Rabe 2019).

Il clampaggio precoce del funicolo, effettuato immediatamente o entro 30 secondi dal parto, è considerato una delle componenti della gestione attiva del terzo stadio per ridurre l'incidenza di

Tabella 11. Effetti del clampaggio tardivo del cordone – Metanalisi di trial randomizzati (Rabe Cochrane 2019)

Effetti NEONATALI	RR (95% CI)
Emotrasfusioni	0.66 (0.5-0.86)
Emorragia intraventricolare (tutti i gradi)	0.83 (0.7-0.99)
Enterocolite necrotizzante	0.91 (0.64-1.28)
Mortalità (< 32 settimane)	0.73 (0.54-0.98)

emorragia post partum. Le più recenti evidenze scientifiche sul timing del clampaggio del cordone ombelicale non hanno riscontrato un aumento della emorragia post-partum 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 2013, Gallos 2018, Salati 2019).

16.2 Qual è il ruolo del milking?

Una strategia alternativa al clampaggio tardivo è la spremitura (milking) del cordone ombelicale non clampato verso il neonato (3 volte per una durata < 30 secondi, circa 20 cm per spremitura); il milking può essere effettuato anche sul moncone del cordone già clampato. È a volte utilizzata come alternativa al clampaggio tardivo quando il neonato necessita di assistenza immediata. Infatti il razionale dell'impiego del milking è consentire una trasfusione placentare più rapida. 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, Al Wassia 2015).

Una revisione sistematica del 2014 che ha confrontato il clampaggio differito e milking (combina-

te) con il clampaggio precoce in neonati pretermine sotto 32 settimane riporta una riduzione della mortalità, minor necessità di trasfusioni e minor incidenza di IVH in caso di clampaggio differito o milking (Backes 2014).

La revisione Cochrane del 2019 ha confrontato separatamente la pratica del milking con il clampaggio precoce e con il clampaggio tardivo, ma ha stabilito che i dati sono insufficienti per evidenziare differenze significative (Rabe Cochrane 2019).

Recentemente è stato messo in dubbio l'effetto positivo del milking sull'emodinamica della transizione feto-neonatale e sugli outcome neonatali (Blank 2018, El Naggar 2019). Un trial randomizzato fra milking e clampaggio tardivo riporta inoltre un aumento di IVH severa in neonati < 27 settimane in caso di milking. La prematura interruzione dello studio preclude tuttavia la possibilità di giungere a conclusioni definitive, sebbene risulta prudente non suggerire questa pratica routinariamente nei pretermine < 32 settimana (Katheria 2019).

La recente revisione sistematica e meta-analisi (Balasubramanian 2019) conclude che nei neonati pretermine il milking rispetto al clampaggio immediato riduce la necessità di trasfusioni ma non migliora gli outcome neonatali. Inoltre il milking confrontato con il clampaggio tardivo aumenta significativamente il rischio di gravi emorragie cerebrali. Quindi attualmente il milking non può essere considerato una strategia di trasfusione placentare nei neonati pretermine.

Ulteriori studi potrebbero in futuro stabilire gli effetti del milking sugli outcome dei neonati pretermine sia a breve e a lungo termine.

Cosa dicono le linee guida?

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di non considerare più il clampaggio precoce come una componente del trattamento attivo del terzo stadio e di non clampare il cordo-

ne prima di 1 minuto dalla nascita a meno che il neonato non necessiti di essere immediatamente rianimato, senza differenziare tra neonati a termine e pretermine (WHO 2014). In caso di mancato avvio della respirazione spontanea il neonato deve essere asciugato e stimolato sfregando la schiena per 2-3 volte prima di clampare il cordone e iniziare la ventilazione a pressione positiva (WHO 2012).

L'ACOG suggerisce di attendere 30-60 secondi dopo la nascita di un neonato pretermine prima di clampare il cordone (ACOG 2017). 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 (2019) 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.

Le linee guida congiunte della Società Italiana di Neonatologia, SIMP, FNCO e AOGOI raccomandano di ritardare il clampaggio del cordone ombelicale nei neonati di età gestazionale < 34 settimane per almeno 30" durante i quali è opportuno garantire il mantenimento della temperatura corporea, effettuare la stimolazione tattile, assicurare la pervietà delle vie aeree ed eventualmente la loro aspirazione. A 30 secondi di vita, se la frequenza

cardiaca è <100 bpm oppure vi è apnea o gasping, è indicato il clampaggio del cordone e l'avvio delle manovre di assistenza respiratoria. Se, al contrario, la frequenza cardiaca è >100 bpm ed è presente attività respiratoria, è opportuno ritardare il clampaggio fino a 60 secondi (SIN 2017) (Figura 5).

16.3 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 più recenti meta-analisi di trial randomizzati non riportano un effetto negativo del clampaggio differito sulla temperatura del neonato (Rabe Cochrane 2019, Fogarty 2018).
- **Posizione del neonato:** un trial multicentrico su 546 nati a termine da parto vaginale ha dimostrato 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). Simili risultati sono stati descritti da Mansaray A e colleghi nel 2015. Non è noto se tale principio sia valido anche nei neonati pretermine o nei nati da taglio cesareo. Uno studio animale su agnelli pretermine ha mostrato che il cambiamento della posizione rispetto al livello della placenta durante il clampaggio differito non modifica la trasfusione placentare. (Hooper 2017).
- **Milking del cordone ombelicale:** l'utilizzo del milking in alternativa al clampaggio tardivo per accelerare la trasfusione placentare si basa sull'assunto che il vantaggio principale delle strategie trasfusionali ai fini del miglioramento degli outcome sia un aumento quantitativo del trasferimento ematico. Non si può escludere tuttavia che il reale beneficio delle strategie trasfusionali sia invece imputabile al differimento del clampaggio.

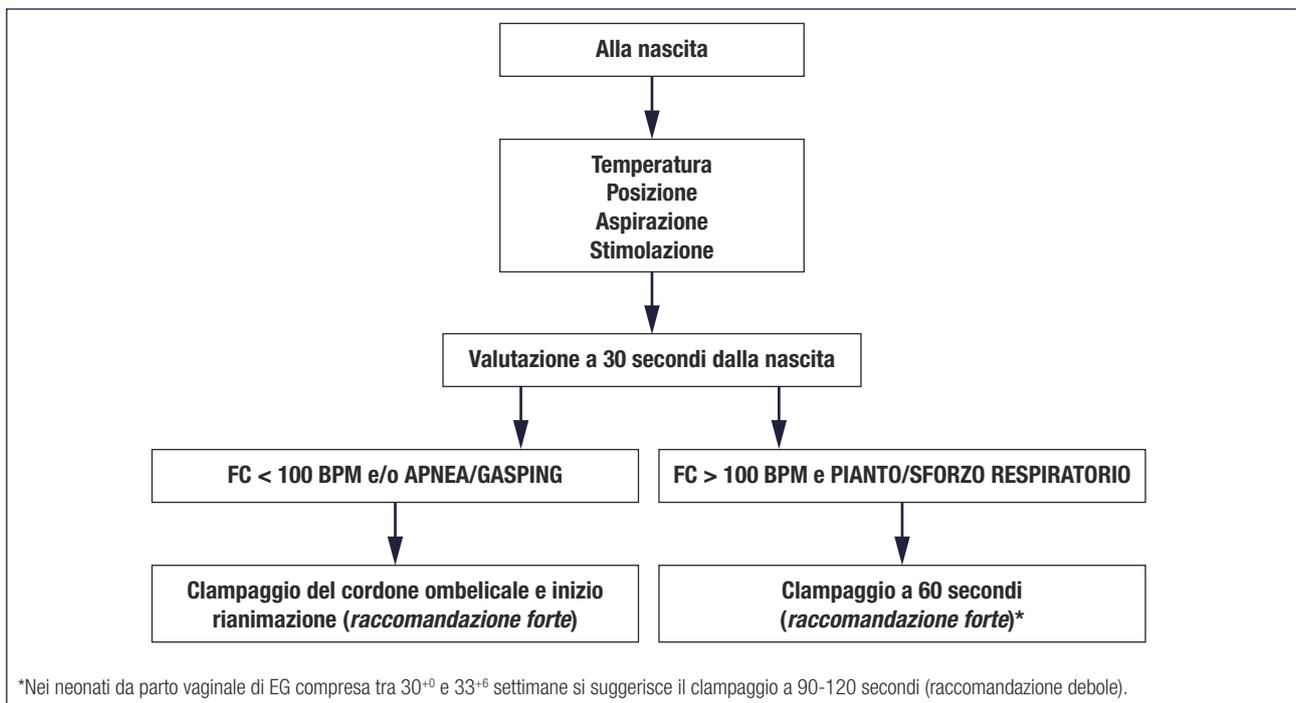


Figura 5. Flow chart timing clampaggio del cordone ombelicale <34 settimane

gio dopo l'avvio della respirazione e ad una conseguente transizione fetoneonatale più stabile (Hooper 2015). È stato recentemente evidenziato un potenziale effetto negativo del milking sugli outcome neonatali, maggior incidenza di emorragie intraventricolari gravi nei neonati pretermine, a basse epoche gestazionali. È quindi ipotizzabile un ruolo dell'epoca gestazionale sugli effetti del milking nell'ambito della prematurità.

Le evidenze sulla sicurezza di tale pratica nell'ambito del parto pretermine non consentono di raccomandare tale procedura in particolare < 32 settimane.

- **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. Le attuali Linee Guida europee e americane (Wyckoff 2015, Wyllie 2015) raccomandano il clampaggio ritardato del cordone solo nel neonato che non richiede rianimazione, mentre

sono contrarie all'utilizzo routinario del milking nei neonati di epoca gestazionale < 29 settimane. 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 (Katheria 2017, Batey 2017, Knol 2018). Questi dispositivi devono

comprendere una fonte di calore, un aspiratore, la possibilità di ventilazione sia in modalità non invasiva che invasiva, un timer per la determinazione dell'Apgar e la gestione degli steps di rianimazione. Lo studio Cord Pilot, che ha valutato questa pratica, era sottodimensionato, tuttavia ha suggerito una possibile riduzione della mortalità in caso di assistenza al neonato con cordone integro (Duley 2018). Anche in uno studio pilota su neonati pretermine fra 22 e 27 settimane il clampaggio tardivo ha comportato migliori indici ematologici ed emodinamici e un trend di minor incidenza di IVH, displasia bronco-polmonare e leucomalacia periventricolare rispetto al clampaggio precoce (Backes 2016). Gli studi sui neonati che necessitano di rianimazione sono tuttavia ancora insufficienti per esprimere una raccomandazione forte e l'assistenza a cordone integro è quindi da considerarsi ancora in fase sperimentale.

- **La gas-analisi:** il momento del clampaggio potrebbe influenzare l'interpretazione dell'emogasanalisi del cordone ombelicale. Alcuni studi hanno evidenziato che i valori dell'EGA sono sensibili allo scorrere del tempo e nello specifico sono modificati dal clampaggio ritardato del cordone (Wiberg 2008, Armstrong 2006). 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 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.

Raccomandazioni

- Dopo la nascita per via vaginale di un ne-

onato > 34 settimane, se respira e la FC a 30" è > 100 bpm clampare il funicolo tra 60 e 180". Se non respira asciugarlo e stimolarlo adeguatamente per favorire la comparsa dell'attività respiratoria e clampare il cordone qualora continui a restare apnoico. (I B)

- Dopo la nascita per taglio cesareo di un neonato ≥ 34 settimane se respira e la FC a 30" è > 100 bpm clampare il funicolo a 60". Se non respira asciugarlo e stimolarlo adeguatamente per favorire la comparsa dell'attività respiratoria prima di clampare il cordone. (II-2 C)
- Dopo la nascita sia per via vaginale che per taglio cesareo di un neonato < 34 settimane attendere almeno 30" prima di clampare il cordone. Durante questo periodo si raccomanda di mantenere adeguata temperatura corporea, di stimolare in modo appropriato il neonato ed assicurare la pervietà delle vie aeree. (I A)
- I dati a oggi disponibili non raccomandano l'utilizzo routinario del milking nei neonati pretermine, soprattutto a basse epoche gestazionali (< 32 settimane), poiché la procedura si è dimostrata associata a un pi alto tasso di emorragia intraventricolare grave. (I A)
- Il clampaggio tardivo è controindicato in caso di anomalie di placentazione o patologie annessiali (placenta previa, vasa previa o distacco). (III D)
- L'ora del clampaggio dovrebbe essere rilevata e documentata per tutti i parti. (III A)
- Si può effettuare il prelievo per il pH arterioso dal cordone ombelicale senza clampare il cordone. (II-3 A)

Bibliografia

- Aladangady N, McHugh S, Aitchison TC, Wardrop CA, Holland BM. *Infant's blood volume in a controlled trial*

- of placental transfusion at preterm delivery. *Pediatrics* 2006;117:93-8.
- Al-Wassia H, Shah PS. *Efficacy and safety of umbilical cord milking at birth: a systematic review and meta-analysis*. *JAMA Pediatr.* 2015;169:18-25.
 - American College of Obstetricians and Gynecologists. *Delayed umbilical cord clamping after birth*. Committee Opinion No. 684. *Obstet Gynecol* 2017; 129: e5-10.
 - Armstrong L, Stenson B. *Effect of delayed sampling on umbilical cord arterial and venous lactate and blood gases in clamped and unclamped vessels*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F342-5.
 - 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.
 - Backes CH, Huang H, Iams JD, Bauer JA, Giannone PJ. *Timing of umbilical cord clamping among infants born at 22 through 27 weeks' gestation*. *J Perinatol.* 2016;36:35-40.
 - Batey N, Yoxall CW, Fawke JA, Duley L, Dorling J. *Fifteen-minute consultation: stabilization of the high-risk newborn infant beside the mother*. *Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition* 2017;102:235-8.
 - Balasubramanian H, Ananthan A, Jain V, et al. *Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis* *Arch Dis Child Fetal Neonatal*: doi:10.1136/fetalneonatal-2019-318627.
 - Blank DA, Polglase GR, Kluckow M, et al. *Haemodynamic effects of umbilical cord milking in premature sheep during the neonatal transition*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F539-F546.
 - 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:e779-86.
 - 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
 - Duley L, Dorling J, Pushpa-Rajah A, et al. *Randomised trial of cord clamping and initial stabilisation at very preterm birth*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2018;103:F6-F14.
 - El-Naggar W, Simpson D, Hussain A, Armson A, Doodds L, Warren A, Whyte R, McMillan D. *Cord milking versus immediate clamping in preterm infants: a randomised controlled trial*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019 Mar;104:F145-F150.
 - Ersdal HL, Linde J, Mduma E et al. *Neonatal outcome following cord clamping after onset of spontaneous respiration*. *Pediatrics.* 2014;134:265-72.
 - Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, Simes J, Tarnow-Mordi W. *Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis*. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218:1-18.
 - Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, Athanasopoulos N, Tobias A, Price MJ, et al. *Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. CD011689.
 - Ghirardello S, Cinotti A, Di Tommaso M, Fiocchi S, Locatelli A, Merazzi D, Perrone B, Pratesi S, Saracco P. *Raccomandazioni italiane per la gestione del clampaggio ed il milking del cordone ombelicale nel neonato a termine e pretermine*. SIN, SIMP, FNCO e AOGOI 2017. <https://www.aogoi.it/linee-guida/raccomandazioni-italiane-per-la-gestione-del-clampaggio-ed-il-milking-del-cordone-ombelicale-nel-neonato-a-termine-e-pretermine/consultato-dicembre-2019>
 - Hooper SB, Crossley KJ, Zahra VA, et al. *Effect of body position and ventilation on umbilical artery and venous blood flows during delayed umbilical cord clamping in preterm lambs*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F312- F319.
 - Hooper SB, Polglase GR, te Pas AB. *A physiological approach to the timing of umbilical cord clamping at birth*. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2015;100:F355-60.
 - 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.

- Katheria AC, Brown MK, Rich W, Arnell K. *Providing a placental transfusion in newborns who need resuscitation*. *Frontiers in Pediatrics* 2017;5:1.
- Katheria A, Reister F, Essers J et al. *Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants*. *JAMA*. 2019;322:1877-1886.
- Knol R, Brouwer E, Vernooij AS, Klumper FJ, DeKoninck P, Hooper SB, et al. *Clinical aspects of incorporating cord clamping into stabilization of preterm infants*. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2018;103:F493– 7.
- Mansaray A, Yetman R, Berens P. *Effect of Delayed Cord Clamping Above Versus Below the Perineum on Neonatal Hematocrit: A Randomized Controlled Trial*. *Breastfeed Med* 2015; 10: 464-7.
- McDonald S, Middleton P, Dowswell T, Morris PS. *Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. Issue 7. 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.
- Mercer JS, Erickson-Owens DA, Vohr BR, Tucker RJ, Parker AB, Oh W, et al. *Effects of placental transfusion on neonatal and 18 month outcomes in preterm infants: a randomized controlled trial*. *Journal of Pediatrics* 2016; Vol. 168:50-5.e1.
- NICE *Preterm labour and birth methods, evidence and recommendations*. N 25, Nov 2015 (Last updated August 2019).
- 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, Gyte GM, Díaz-Rossello JL, Duley L. *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*. 2019;9: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>
- Salati JA, Leathersich SJ, Williams MJ, Cuthbert A, Tolosa JE. *Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. CD001808.
- Soltani H, Hutchon DR, Poulouse 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; 384: 235-40.
- WHO. *Guidelines on basic newborn resuscitation*. 2012. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012. WHO. *Guideline: Delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes*. Geneva: World Health Organization; 2014.
- 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.
- Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, Simon WM, Weiner GM, Zaichkin JG. *Part 13: Neonatal Resuscitation 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care*. *Circulation* 2015; 132: S543-60.
- Willie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth*. *Resuscitation* 2015; 95: 249-63.

17. MODELLI ASSISTENZIALI E ORGANIZZATIVI

17.1 Modelli di assistenza ostetrica

Nonostante i modelli assistenziali di continuità dell'assistenza ostetrica siano i più diffusi a livello mondiale rispetto ad altri modelli, fino a pochi anni fa erano scarsi i dati sulla loro efficacia e sul loro impatto su mortalità e morbosità. Alla luce delle attuali conoscenze, è possibile affermare che questi modelli di continuità assistenziale sono interventi di prevenzione primaria efficaci nel ridurre l'incidenza di parto pretermine e la mortalità perinatale.

MESSAGGI CHIAVE

L'organizzazione assistenziale secondo modelli di continuità dell'assistenza ostetrica è un intervento efficace nel ridurre l'incidenza del parto pretermine, delle morti endouterine e delle morti neonatali.

I modelli assistenziali di continuità dell'assistenza ostetrica (successivamente *MLCMs*, dall'inglese *Midwife-led Continuity Models of Care*) sono modelli assistenziali che prevedono che l'assistenza in gravidanza, travaglio-parto e puerperio sia erogata dalla medesima ostetrica o da una équipe ristretta di ostetriche, e che il coinvolgimento del medico specialista sia riservato alle situazioni in cui viene identificato un fattore di rischio. Sono interventi di prevenzione primaria erogabili a tutte le donne ma ancora per nulla diffusi in Italia. I modelli di *Caseload Midwifery Care*, *Midwifery Group Practice*, *Caseload Care* e *Team Midwifery Care* ne sono esempi. In Italia, con ampie differenze regionali, i modelli assistenziali più diffusi sono tutti includibili nella "standard care".

Una revisione sistematica Cochrane del 2018 ha

analizzato criticamente tutte le revisioni sistematiche Cochrane pubblicate sul parto pretermine al fine di sintetizzare quali interventi risultano efficaci nella prevenzione di questo evento (Medley 2018). I criteri includevano le donne indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio, ma con gravidanza priva di segni e sintomi di parto pretermine o rottura prematura delle membrane. Di 83 revisioni Cochrane sul tema, 70 sono state incluse e tra gli interventi che si dimostrano chiaramente "protettivi" rispetto al parto pretermine ci sono i modelli assistenziali di continuità ostetrica.

Nel 2016 una revisione sistematica Cochrane (Sandall 2016) aveva analizzato i risultati di tutti gli studi in cui le donne erano state randomizzate in un percorso di gravidanza *MLCMs* vs altri percorsi assistenziali (*standard care*). Nei 15 studi selezionati ($n=17,674$), le donne erano state arruolate indipendentemente dal loro grado di rischio e nessun trial considerava modelli assistenziali che prevedessero il parto a domicilio. Per valutare gli outcome primari erano stati considerati solo studi di alta qualità secondo il metodo GRADE. Fra le gravidanze seguite con i *MLCMs* c'è stato un minor numero di parti prima delle 37 settimane ($RR=0.76$, $IC\ 95\%,\ 0.64-0.91$; $n=13,238$; studi=8; *high quality evidence*).

17.2 Ambulatorio Dedicato

In molti ospedali sono disponibili ambulatori dedicati alla prevenzione del parto pretermine che garantiscono cure specifiche e appropriate (educazione, cervicometria, test microbiologici, test biochimici, visite ravvicinate) alle donne con anamnesi di precedente PPT o altri fattori di rischio, anche se a tal proposito non esistono dati

Tabella 12. Categorizzazioni dei principali modelli di assistenza in gravidanza

Categoria di modello assistenziale	Modello assistenziale	Descrizione
Midwife-led Continuity models of care	<i>Midwifery group practice (public) caseload care</i>	L'assistenza a gravidanza, parto e puerperio è erogata da una singola ostetrica sostituita eventualmente da una seconda, il coinvolgimento del medico avviene se necessario*. L'assistenza in gravidanza e puerperio avviene in ospedale, sul territorio o a domicilio, il parto in ospedale, nei centri nascita o a domicilio.
	<i>Team Midwifery Care</i>	L'assistenza a gravidanza, parto e puerperio è erogata da una piccola équipe di ostetriche, in collaborazione col medico se necessario*. L'assistenza al parto solitamente avviene in ospedale o nei centri nascita, l'assistenza al puerperio da parte del team continua a domicilio o sul territorio.
	<i>Private Midwifery Care</i>	L'assistenza a gravidanza, parto e puerperio è erogata da un'ostetrica privata o da un piccolo gruppo di ostetriche in collaborazione col medico se necessario*. L'assistenza a parto e puerperio avviene in diversi contesti, incluso il domicilio.
Standard Care	<i>Shared Care</i>	L'assistenza in gravidanza è erogata da un medico e/o un'ostetrica di comunità in collaborazione con lo staff ospedaliero secondo protocolli definiti. L'assistenza al parto e al puerperio è solitamente erogata in ospedale da ostetriche e medici ospedalieri, spesso in collaborazione con gli operatori del territorio.
	<i>Combined Care</i>	L'assistenza alla gravidanza è erogata da medici e/o ostetriche di comunità, l'assistenza al parto e il primo puerperio da ostetriche e medici ospedalieri in ospedale. L'assistenza al puerperio può continuare a domicilio o sul territorio e viene erogata da ostetriche ospedaliere.
	<i>Private obstetrician</i>	L'assistenza alla gravidanza è erogata da un ginecologo privato, l'assistenza al parto avviene in un ospedale pubblico o clinica privata con un ginecologo privato e ostetriche ospedaliere. L'assistenza al primo puerperio è erogata in ospedale e l'assistenza al puerperio a domicilio o in altre strutture residenziali

*Se necessario, ovvero nel caso vengano identificati fattori di rischio

italiani. Una recente revisione della pratica nel Regno Unito ha mostrato un aumento del 44% del numero degli ambulatori specializzati tra il 2012 e il 2017 con fattori di accesso simili tra i centri. La maggior parte di questi ambulatori offriva valutazioni seriate della cervice e il 38% test biochimici (Care 2018).

Una revisione Cochrane del 2011, che include 3 studi degli anni 90, conclude che non vi è evidenza che una cura prenatale specializzata migliori gli esiti perinatali, tuttavia in quegli anni i test a disposizione e gli interventi erano differenti da quelli attuali (Whitworth 2011). Non ci sono invece trials recenti che abbiano comparato gli esiti di gravidanze seguite in ambulatori dedicati rispetto a cure standard. Due recenti studi di coorte hanno rileva-

to una riduzione di PPT < 37 e < 32 settimane e morbosità perinatale minore nelle donne seguite in ambulatori dedicati con standardizzazione dei protocolli clinici di intervento (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). Una recente revisione sistematica degli studi quantitativi e qualitativi conclude che, sebbene non vi sia evidenza da studi randomizzati dell'efficacia di

ambulatori specializzati, questi possono garantire una cura individualizzata e coordinata efficace. Futuri studi dovrebbero valutare l'esperienza delle donne, i criteri di afferenza e garantire protocolli standardizzati.

In molti ambulatori, in presenza di elementi correlati al parto pretermine (attività contrattile presente o pregressa, modificazione cervicale, cervicometria ridotta) i medici prescrivono il bed rest, inteso come una limitazione della deambulazione a non più di 1-2 ore al giorno con uso consentito della toilette e della doccia/bagno (Fox 2009, Grobman 2013, Lorenz 2014). Il riposo a letto ha anche una ottima compliance da parte della donna sostenuta dalla sua rete familiare, che lo ritiene elemento essenziale, quasi una panacea, per ogni problema che insorge in gravidanza.

La pratica della prescrizione del bed rest e della riduzione dell'attività fisica nella minaccia di parto pretermine non si è invece dimostrata di alcuna efficacia nel miglioramento degli esiti materni e neonatali, ma ha evidenziato un aumento della morbosità materna (Maloni 2011). Si è osservata una perdita di massa muscolare, di massa ossea, della capacità cardiovascolare, un rischio aumentato di trombosi venosa profonda, di altre patologie trombotiche quali l'embolia polmonare e di importanti implicazioni negative di ordine psicologico (Biggio 2013, Mc Carty-Singleton 2014, Sosa 2015).

Per l'insieme di tutte queste considerazioni all'interno della campagna Choosing Wisely sia la ACOG che la SIMP si sono pronunciate in modo contrario all'uso del bed rest in gravidanza nella prevenzione del parto pretermine (ACOG 2015, SIMP 2017). In considerazione del vasto favore che il riposo a letto ha nella coppia e nella rete familiare è opportuno spiegare in modo adeguato il perché di questa indicazione.

Per quanto riguarda altri interventi di prevenzione primaria o secondaria, la revisione Cochrane di

Medley 2018 non ne ha evidenziati di efficaci. Resta da tenere in considerazione una serie di interventi che si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli outcome avversi della gravidanza, non direttamente incidenti sul tasso di prematurità. Questi sono:

- educazione sessuale al fine di ridurre l'incidenza di malattie sessualmente trasmesse
- family planning per ridurre le gravidanze nelle adolescenti e per distanziare 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 (limitare numero embrioni a 2)
- promozione/facilitazione dell'accesso alle cure pubbliche prenatali per adolescenti, donne povere, immigrate, socialmente disagiate
- counselling alle donne con precedente parto pretermine

Raccomandazioni

- **Si raccomanda di garantire modelli di continuità assistenziale ostetrica alla donna in gravidanza, durante il parto e in puerperio al fine di ridurre il parto pretermine (I A)**
- **Si auspica l'istituzione di ambulatori dedicati alla cura delle donne a rischio di parto pretermine che si avvalgano di protocolli standardizzati (II-2 B)**
- **Si raccomanda di non prescrivere il riposo a letto per prevenire il parto pretermine (I D)**

Bibliografia

- Biggio JR. *Bed rest in pregnancy. Time to put the issue to rest.* Ob Gyn 2013; 121 (6):1158-60
- Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. *Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy.* Cochrane Database Syst Rev 2013; (1)CD00 0262

- Care A, Ingleby L, Alfirevic Z, Sharp A. *The influence of the introduction of national guidelines on preterm birth prevention practice: UK experience*. BJOG 2019;126:763–769
- Fernandez Turienzo C, Sandall J, Peacock JL. *Models of antenatal care to reduce and prevent preterm birth: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open 2016; 6: 1-13
- Fox NS, Gelber SE, Kalish RB, Chasen ST. *The recommendation for bed rest in the setting of arrested preterm labor and premature rupture of membranes*. AJOG 2009;200:165.e1-165.e6
- Grobman WA, Gilbert SA, Iams JD, MD, Spong C Y et al. *for the Eunice Kennedy Shriver NICHD MFMU Network*.
- *Activity restriction among women with a short cervix*. Ob Gyn 2013; 121 (6): 1181-6
- Homer CS. *Models of maternity care: evidence for midwifery continuity of care*. Med J Aust. 2016 Oct 17;205: 370- 374.
- Joergensen JS, Kjaer Weile LK, Lamont RF *The early use of appropriate prophylactic antibiotics in susceptible women for the prevention of preterm birth 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 asymptomatic 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 clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis*. Am J Obstet Gynecol 2011;205(3):177-190
- Lorenz RP. *What is new in bed rest in pregnancy?* Best articles from the past year. Ob Gyn 2014;124:377–8
- Maloni JA. *Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest*. Exp Rev ObGyn 2011; 6(4): 385–393
- Malouf M and Redshaw M. *Specialist antenatal clinics for women at high risk of preterm birth: a systematic review of qualitative and quantitative research* BMC Pregnancy and Childbirth (2017) 17:51
- 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 progesterin prophylaxis*. Obstet Gynecol 2014;123:34–9
- Mc Carty-Singleton S, Scicione A. *Maternal activity restriction in pregnancy and the prevention of preterm birth: an evidence based review*. Clin Ob Gyn 2014; 57 (3): 616–627
- McCall CA, Grimes DA, Drapkin Lyerly A. *“Therapeutic” bed rest in pregnancy unethical and unsupported by data*. Ob Gyn 2013;121:1305–8
- Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. *Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews*. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Nov 14;11.
- Sandall J, Soltani H, Gates S, Shennan A, Devane D. *Midwife-led continuity models versus other models of care for childbearing women*. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 28; 4
- Sharp AN, Alfirevic Z. *Provision and practice of specialist preterm labour clinics: a UK survey of practice*. BJOG 2014;121:417–21.
- Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. *Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth* (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3
- 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
- Whitworth M, Quenby S, Cockerill RO, Dowswell T. *Specialised antenatal clinics for women with a pregnancy at high risk of preterm birth (excluding multiple pregnancy) to improve maternal and infant outcomes*. Cochrane Database Syst Rev. 2011. doi:10.1002/14651858.CD006760. pub2.

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?
- È 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 protrusione 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 nelle donne definite a rischio di parto pretermine per cervicommetria ≤ 25 mm nel secondo trimestre di gravidanza?

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?
- È 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 cardiocografia 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 settimane quando c'è stabilità clinica?
- Deve essere fatta una amnioinfusione durante il travaglio?
- È 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: betametasona o desametasona? 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

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

MODELLI ASSISTENZIALI E ORGANIZZATIVI

- Esistono modelli organizzativi che riducono la probabilità di parto pretermine e/o riducono gli esiti neonatali?