

LINEE-GUIDA SIGO SULLA GRAVIDANZA AD ALTO RISCHIO

Bibliografia

- Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002 Mar;99(3):490-6. doi: 10.1016/S0029-7844(01)01780-X. PMID: 11864679.
- Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(3):366-378.
- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):333-9. doi: 10.1002/uog.15884. PMID: 26909664
- Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298-312. doi: 10.1002/uog.22134. PMID: 32738107.
- Di Mascio D, Chauhan SP, Ghi T, Khalil A, Martins JG, Sorrenti S, Stampalija T, Zullo F, Figueras F. Consensus and controversies of international guidelines for the diagnosis, surveillance, and management of fetal growth restriction: an updated comparison. *Am J Obstet Gynecol.* 2026 Apr 10;S0002-9378(26)00188-2. doi: 10.1016/j.ajog.2026.04.010. Epub ahead of print. PMID: 41967738
- Alfrevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD007529. doi:10.1002/14651858.CD007529.pub4.
- Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):135-142.
- Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al.; TRUFFLE study group. 2-year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9983):2162-2172.
- Zidan Sweid R, Donadono V, Casagrandi D, Sarno L, Attilakos G, Pandya P, Napolitano R. Reproducibility of fetal ultrasound doppler parameters used for growth assessment. *Arch Gynecol Obstet.* 2025 Mar;311(3):669-676. doi: 10.1007/s00404-024-07883-7. Epub 2025 Jan 16. PMID: 39821448; PMCID: PMC11919989.
- Blankenship SA, Brown KE, Simon LE, Stout MJ, Tuuli MG. Antenatal corticosteroids in preterm small-for-gestational age infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(2):100215.
- Saito K, Nishimura E, Ota E, Namba F, Swa T, Ramson J, et al. Antenatal corticosteroids in specific groups at risk of preterm birth: a systematic review. *BMJ Open.* 2023;13(9):e065070. 84
- Sebastian E, Bykersma C, Eggleston A, Eddy KE, Chim ST, Zahroh RI, et al. Cost-effectiveness of antenatal corticosteroids and tocolytic agents in the management of preterm birth: a systematic review. *EclinicalMedicine.* 2022;49:101496
- Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, et al.; NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1311-1320.
- Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorghiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, Van Wassenaer-Leemhuis A, Todros T, Marsal K, Frusca T, Arabin B, Brezinka C, Derks JB, Diekmert A, Duvetkot JJ, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Martinelli P, Ostermayer E, Schlembach D, Valensise H, Thornton J, Wolf H, Lees C; TRUFFLE Group. Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):285-290. doi: 10.1002/uog.18815. PMID: 28938063
- Familiari A, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, Vergani P, Buca D, et al. Adverse intrapartum outcome in pregnancies complicated by small for gestational age and late fetal growth restriction undergoing induction of labor with Dinoprostone, Misoprostol or mechanical methods: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:455-467. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.020
- Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-- birth-- weight and very preterm infants: a meta-- analysis. *JAMA Sep 01 2010;304(9):992-1000.* https://doi.org/10.1001/jama.2010.1226
- Healy P, Gordijn SJ, Ganzevoort W, Beune IM, Baschat A, Khalil A, Kenny L, Bloomfield FH, Daly M, Kirkham J, Devane D, Papageorghiou AT. A Core Outcome Set for the prevention and treatment of fetal growth restriction: deVeloping Endpoints: the COSGROVE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Oct;221(4):339.e1-339.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.039. Epub 2019 May 29. PMID: 31152710
- Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2022;42(6):662-685. doi:10.1002/pd.6115.
- Mone F, Mellis R, Gabriel H, Baptiste C, Giordano J, Wapner R, Chitty LS. Should we offer prenatal exome sequencing for intrauterine growth restriction or short long bones? A systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(4):409-417.e4. doi:10.1016/j.ajog.2022.09.045.
- Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Meler E, Otaño J, Borrell A. Diagnostic yield of exome sequencing in isolated fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2023;43(5):596-604. doi:10.1002/pd.633
- Wolf H, Arabin B, Lees CC, Oepkes D, Prefumo F, Thilaganathan B, et al.; TRUFFLE group. Longitudinal study of computerized cardiotocography in early fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):71-78. doi:10.1002/uog.17215.
- Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al.; TRUFFLE Group. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400-408. doi:10.1002/uog.13190.
- Graupner O, Ortiz JU, Haller B, Wacker-Gussmann A, Oberhoffer R, Kuschel B, et al. Performance of computerized cardiotocography-based short-term variation in late-onset small-for-gestational-age fetuses and reference ranges for the late third trimester. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):353-360. doi:10.1007/s00404-018-496
- Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622. doi:10.1056/NEJMoa1704559.
- Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, Lokangaka A, Tshetu A, Bose CL, Mwapule A, Mwenechanya M, Chomba E, Carlo WA, Chichu J, Figueroa L, Garcés A, Krebs NF, Jessani S, Zehra F, Saleem S, Goldenberg RL, Kurhe K, Das P, Patel A, Hibberd PL, Achieng E, Nyongesa P, Esamai F, Liechty EA, Goco N, Hemingway-Foday J, Moore J, Nolen TL, McClure EM, Koso-Thomas M, Miodovnik M, Silver R, Derman RJ; ASPIRIN Study Group. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020 Jan 25;395(10220):285-293. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32973-3. Erratum in: *Lancet.* 2020 Mar 21;395(10228):e53. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30569-9. PMID: 31982074; PMCID: PMC7168353
- Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369(9575):1791-1798. doi:10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
- Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(5):438-446. doi:10.1016/j.ajog.2018.01.034. 94 4.
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-414. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
- Rodriguez-Sibaja MJ, Galvez-Rubalcava N, Hagerman-Sucar G, Alcocer-Gonzalez Camarena P, Gomez-Woodworth JR, Villalpando-Juarez MI, Acevedo-Gallegos S, Velazquez-Torres B, Ramirez-Calvo JA, Copado-Mendoza DY, Lumbreras-Marquez MI. Maternal, fetal, and neonatal serious adverse events associated with low-dose aspirin during the first trimester of pregnancy: A secondary analysis of the Aspirin Supplementation for Pregnancy Indicated Risk Reduction In Nulliparas (ASPIRIN) trial. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2025 Nov;7(11):101768. doi: 10.1016/j.ajogmf.2025.101768. Epub 2025 Aug 18. PMID: 40835027

CRITERI BIOMETRICI E DOPPLER VELOCIMETRICI (in assenza di anomalie congenite)

FGR PRECOCE <32+0 settimane

1 o più criteri tra i seguenti:

CA < 3° centile

PFS < 3° centile

Diastole assente o invertita in AO

oppure

2 o più criteri tra i seguenti:

CA o PFS < 10° centile

Indice di pulsatilità medio AAUU > 95° centile

Indice di pulsatilità in AO > 95° centile

FGR TARDIVO >32+0 settimane

1 o più criteri tra i seguenti:

CA < 3° centile

PFS < 3° centile

oppure

2 o più criteri tra i seguenti:

CA o PFS < 10° centile

Diminuzione della misurazione della CA o del PFS di almeno due quartili (50 centili)

CPR < 5° centile o indice di pulsatilità in AO > 95° centile

PARTO pretermine

IL PARTO PRETERMINE RAPPRESENTA UNA DELLE PRINCIPALI CAUSE di morbilità e mortalità nei neonati, associato a complicanze significative a breve e lungo termine¹. Può verificarsi spontaneamente oppure essere indotto da fattori medici legati a condizioni materne o fetali. La valutazione del rischio, che include la misurazione della lunghezza cervicale e l'anamnesi ostetrica, è fondamentale per identificare le donne a maggior rischio. Strategie preventive come la somministrazione di progesterone, insieme a interventi tempestivi quali corticosteroidi, tocolisi e solfato di magnesio, sono cruciali per migliorare gli esiti neonatali. Fondamentale, inoltre, è l'adozione di una gestione personalizzata basata sull'epoca di gestazione, sul quadro clinico e sui fattori di rischio al fine di ottimizzare l'outcome perinatale^{1,2}.

Diagnosi e profilassi in donne ad alto rischio

RACCOMANDAZIONE	FORZA E DIREZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE	LIVELLO/QUALITÀ DELLE EVIDENZE
In donne con un precedente parto pretermine spontaneo, l'ecografia transvaginale per la valutazione della lunghezza cervicale dovrebbe essere offerta tra la 16+0 e la 23+6 settimane di gestazione	Positiva condizionata	Basso
In donne ad alto rischio di parto pretermine con evidenza di cervice corta all'ecografia, il progesterone vaginale è raccomandato per la prevenzione del parto pretermine	Forte a favore	Moderato
In donne con pregressa storia di parto pretermine prima della 37 settimana di gestazione, la somministrazione di progesterone vaginale è consigliata al fine di ridurre il rischio di ricorrenza	Positiva condizionata	Basso
In donne sottoposte a cerchiaggio cervicale per raccorciamento della cervice, il prosieguo della terapia con progesterone vaginale è raccomandato	Forte a favore	Moderato
In donne con pessario cervicale, non vi sono sufficienti evidenze per raccomandare o sconsigliare l'uso associato del progesterone	Neutra	



PROF. FRANCESCO D'ANTONIO
Professore Associato di Ginecologia e Ostetricia presso il Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento dell'Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti.



PROF.SSA ANNA LOCATELLI
Prof. Associato Medicina e Chirurgia - Università Milano Bicocca
Direttore SC Ostetricia, Direttore Dipartimento Area della donna e Materno-infantile IRCCS Fondazione San Gerardo dei Tintori, Monza

Sintesi dei risultati

Le evidenze derivanti principalmente da studi osservazionali indicano che il rilievo della lunghezza cervicale transvaginale prima della 24[°] settimana di gestazione può identificare un sottogruppo di donne a maggior rischio di parto pretermine, e che una lunghezza cervicale <25 mm rappresenta il valore di cut-off ottimale. L'identificazione di donne con cervice corta consente l'avvio tempestivo di interventi preventivi, in particolar modo la somministrazione di progesterone, che può ridurre il rischio di parto pretermine prima della 34^a settimana di circa il 30-45% nelle popolazioni ad alto rischio^{4,5}.

Evidenze di alta qualità provenienti da studi clinici randomizzati controllati e meta-analisi dimostrano che il progesterone vaginale riduce significativamente il rischio di parto pretermine prima della 34^a settimana di circa il 30-40% nelle donne con cervice corta, e si associa inoltre ad un miglioramento dell'outcome perinatale. L'effetto è meno pronunciato ma rimane favorevole nelle donne con una storia pregressa di parto pretermine. Gli studi di follow-up a lungo termine non hanno evidenziato un aumento degli esiti neuroevolutivi avversi nel bambino, a conferma di un profilo di sicurezza favorevole⁶⁻¹¹.

Il cerchiaggio cervicale è efficace in donne selezionate ad alto rischio, in particolare quelle con precedente parto pretermine e significativa riduzione della lunghezza cervicale. Evidenze più recenti suggeriscono inoltre che la combinazione di cerchiaggio cervicale e progesterone vaginale può fornire un beneficio aggiuntivo, riducendo ulteriormente il rischio di parto pretermine prima delle 32 settimane, prolungando la gestazione e diminuendo la mortalità neonatale rispetto al solo cerchiaggio. Tuttavia, la certezza delle prove a supporto della terapia combinata è moderata e basata su dati limitati. Non vi sono prove che la combinazione di progesterone vaginale e pessario cervicale possa ridurre il rischio di parto pretermine o migliorare gli esiti perinatali. Nel complesso, il livello di evidenza per le strategie basate sul pessario è basso.

Tutti gli interventi sono generalmente sicuri e ben tollerati. Il progesterone vaginale è associato a lievi effetti collaterali, come irritazione locale o sonnolenza, mentre il cerchiaggio e il pessario presentano bassi tassi di complicanze procedurali. L'accettabilità è elevata, in particolare tra le donne ad alto rischio^{12,13}.

Sintesi dei risultati

La misurazione transvaginale della lunghezza cervicale è lo strumento principale per la valutazione del rischio nelle donne sintomatiche con sospetto di travaglio pretermine, con una sensibilità di circa il 60-70% e una specificità di circa il 90%. Le evidenze derivano principalmente da studi di accuratezza diagnostica. L'utilità clinica risiede principalmente nell'identificazione delle donne a basso rischio, favorendo così una dimissione sicura e riducendo gli interventi non necessari¹⁴.

I test molecolari point-of-care, tra cui la fibronectina fetale, l'alfa-microglobulina placentare-1 (PAMG-1) e la proteina legante il fattore di crescita insulino-simile fosforilata-1 (IGFBP-1), mostrano una moderata accuratezza diagnostica per il parto pretermine. Tra questi, la PAMG-1 sembra avere un valore predittivo positivo più elevato rispetto alla fibronectina fetale e all'IGFBP-1, mentre la fibronectina fetale quantitativa combinata con parametri clinici ed ecografici mostra un'elevata accuratezza diagnostica, con un'area sotto la curva (AUC) di circa 0,89 per la previsione del parto entro 7 giorni. Tuttavia, le evidenze provenienti da revisioni sistematiche indicano che la conoscenza dei risultati dei biomarcatori non riduce il rischio di parto pretermine né migliora l'esito perinatale¹⁵⁻¹⁷. Alcuni studi riportano una modesta riduzione del parto pretermine prima delle 37 settimane e una potenziale diminuzione dei ricoveri ospedalieri non necessari, ma i risultati sono incoerenti e non robusti in contesti diversi. L'uso combinato della misurazione della lunghezza cervicale e dei biomarcatori potrebbe migliorare la stratificazione del rischio, in particolare nelle donne con lunghezza cervicale intermedia (ad esempio, 15-29 mm), dove il processo decisionale clinico è più incerto. Ciononostante, l'impatto di questo approccio combinato sugli esiti clinicamente rilevanti è poco chiaro. Tutti i test molecolari point of care sono non invasivi, sicuri e ben tollerati, senza effetti avversi diretti riportati sulla madre o sul feto. I potenziali limiti includono l'aumento dei costi sanitari e il rischio di sotto-trattamento/sovratattamento, come la somministrazione non necessaria di corticosteroidi o terapia tocolitica in donne che non avrebbero partorito pretermine o viceversa.

Nel complesso, il bilancio tra benefici e rischi



Utilizzo dei test molecolari "point of care" nelle donne con sintomi di parto pretermine

RACCOMANDAZIONE	FORZA E DIREZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE	LIVELLO/QUALITÀ DELLE EVIDENZE
In donne che presentano segni e sintomi di travaglio pretermine e membrane intatte, l'uso di test biochimici (fibronectina fetale, PAMG-1 o IGFBP-1, o simili) in aggiunta all'ecografia cervicale non è raccomandato per migliorare gli esiti perinatali.	Negativa condizionata	Bassa

non giustifica l'uso routinario di tali test nelle donne sintomatiche quando è disponibile la valutazione della lunghezza cervicale. Un utilizzo selettivo può essere considerato in specifici scenari clinici, principalmente dopo le 30 settimane, per affinare la stratificazione del rischio e supportare il processo decisionale. Data la scarsa certezza delle prove e l'assenza di un impatto dimostrato su esiti clinicamente rilevanti, questi test dovrebbero essere considerati strumenti aggiuntivi che integrano, piuttosto che sostituire, la valutazione clinica e l'ecografia.

Screening infettivo e gestione antibiotica nella minaccia di parto pretermine e nella rottura prematura delle membrane (pPROM)

RACCOMANDAZIONE	FORZA E DIREZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE	LIVELLO/QUALITÀ DELLE EVIDENZE
In donne con membrane intatte o rotte ricoverate per minaccia di parto pretermine, non si dovrebbero eseguire colture cervico-vaginali di routine oltre a quelle già raccomandate per lo screening (ad esempio, Streptococco di gruppo B).	Good Practice Statement	
Nelle donne ricoverate con minaccia di parto pretermine e rottura delle membrane, si raccomanda la profilassi antibiotica, inclusa la copertura per lo Streptococco di gruppo B.	Forte a favore	Alta
Nelle donne con membrane integre e minaccia di parto pretermine, la profilassi antibiotica non è raccomandata in assenza di altre indicazioni (ad esempio, prevenzione della trasmissione verticale dello Streptococco di gruppo B).	Negativa forte	Moderata

LINEE-GUIDA SIGO SULLA GRAVIDANZA AD ALTO RISCHIO

Sintesi dei risultati

Non sono disponibili prove sull'efficacia delle colture cervico-vaginali nel migliorare gli esiti perinatali nelle donne con minaccia di parto pretermine. L'esecuzione di tali test inoltre può aumentare i costi sanitari e portare a un uso non necessario di antibiotici. In assenza di sospetto clinico di infezione, si raccomanda pertanto un approccio mirato basato su protocolli di screening standard (ad es. Streptococco di gruppo B).

Nelle donne con minaccia di parto pretermine e membrane integre, evidenze di alta qualità provenienti da studi randomizzati e meta-analisi dimostrano che la terapia antibiotica di routine non riduce l'incidenza del parto pretermine né migliora gli esiti neonatali. Inoltre, studi con follow-up a lungo termine hanno riportato un potenziale aumento di esiti avversi, come mortalità neonatale, paralisi cerebrale, in particolare con macrolidi o regimi antibiotici combinati, e disabilità a lungo termine. Sebbene sia stata osservata una modesta riduzione delle infezioni materne, tale beneficio è controbilanciato dall'assenza di benefici neonatali e dalla possibilità di danni, con conseguente bilancio complessivo degli effetti sfavorevole^{18,19}.

Al contrario, solide evidenze derivanti da studi randomizzati dimostrano che la profilassi antibiotica nella rottura prematura delle membrane (pPROM) offre benefici clinicamente significativi. La terapia antibiotica è associata a una significativa riduzione della corioamniosite materna e della sepsi neonatale e aumenta la probabilità di prolungare la gravidanza di almeno 7 giorni (aumento relativo di circa il 30-40%), migliorando indirettamente gli esiti neonatali grazie a una maggiore maturità gestazionale al momento del parto. Non sono state osservate riduzioni significative della sindrome da distress respiratorio, dell'enterocolite necrotizzante o della mortalità perinatale. Tra gli antibiotici da considerare, i regimi contenenti amoxicillina-acido clavulanico risultano associati a un lieve aumento del rischio di enterocolite necrotizzante e, pertanto, dovrebbero essere evitati. La scelta dei regimi antibiotici dovrebbe includere una combinazione di ampicillina e macrolidi^{20,21}.

Nel complesso, la terapia antibiotica nella pPROM è sicura, ben tollerata ed economicamente vantaggiosa, con un favorevole rapporto benefici-rischi. Al contrario, la mancanza di benefici e il potenziale rischio di danni suggeriscono di evitare l'uso routinario di antibiotici e i test microbiologici nelle donne con minaccia di parto pretermine e membrane intatte.

Gestione del parto pretermine

RACCOMANDAZIONE	FORZA E DIREZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE	LIVELLO/QUALITÀ DELLE EVIDENZE
Nelle donne con minaccia di parto pretermine tra la 24+0 e la 33+6 settimane di gestazione, la terapia tocolitica è raccomandata in assenza di controindicazioni (ad esempio, distacco di placenta, infezione intra-amniotica) al fine di migliorare gli esiti perinatali.	Forte a favore	Moderata
Nelle donne a rischio di parto pretermine spontaneo o iatrogeno tra la 24+0 e la 33+6 settimana di gestazione, in cui il parto è previsto entro 7 giorni, si raccomanda la somministrazione di corticosteroidi	Forte a favore	Moderata
Nelle donne a rischio di parto pretermine, un secondo ciclo di corticosteroidi è raccomandato solo se: <ul style="list-style-type: none"> • sono trascorse almeno 1-2 settimane dalla prima somministrazione • sussiste un alto rischio di parto pretermine imminente (entro 7 giorni) • l'età gestazionale è inferiore a 34+0 settimane 	Forte a favore	Moderata
Nelle donne con parto pretermine imminente e membrane intatte o con rottura delle stesse a un'età gestazionale inferiore a 32-34 settimane, si raccomanda il trattamento con solfato di magnesio.	Forte a favore	Moderata

Sintesi dei risultati

Le evidenze derivanti da studi clinici randomizzati e meta-analisi indicano che i farmaci tocolitici possono prolungare la gravidanza, in genere di 48-72 ore, consentendo così la somministrazione di corticosteroidi e, se necessario, il trasferimento della donna in centri dotati di terapia intensiva neonatale. Tra i farmaci tocolitici disponibili, gli antagonisti del recettore dell'ossitocina presentano il miglior equilibrio tra efficacia e sicurezza, mentre i calcio antagonisti offrono una valida alternativa con efficacia comparabile e buona tollerabilità. Al contrario, i beta-mimetici sono associati a un'elevata incidenza di effetti avversi materni, tra cui tachicardia e aritmie, e il solfato di magnesio mostra un'efficacia tocolitica limitata, con conseguente profilo di sicurezza-beneficio complessivamente sfavorevole per questi farmaci^{22,23}.

Prove di alta qualità derivanti da studi randomizzati e meta-analisi dimostrano che la somministrazione di corticosteroidi nelle donne a rischio di parto pretermine tra la 24+0 e la 33+6 settimana di gestazione riduce significativamente la mortalità neonatale di circa il 30-40% e la sindrome da distress respiratorio del 40-50%, oltre a diminuire l'incidenza di emorragia intraventricolare, enterocolite necrotizzante e sepsi neonatale precoce. Questi benefici sono maggiori quando il parto avviene entro 7 gior-

ni dall'inizio del trattamento²⁴. Cicli ripetuti di corticosteroidi possono ulteriormente ridurre la morbilità respiratoria; tuttavia, sono associati a una modesta riduzione del peso alla nascita e a un aumento del rischio di neonati piccoli per l'età gestazionale, il che supporta un uso selettivo e non di routine di tali farmaci²⁵.

La somministrazione di solfato di magnesio in donne a rischio di parto pretermine prima della 32-34 settimana di gestazione si associa ad una significativa riduzione del rischio di paralisi cerebrale (riduzione del rischio relativo di circa il 30-40%) e di emorragia intraventricolare grave, senza un effetto dimostrabile sulla mortalità perinatale. L'effetto neuroprotettivo è tempo-dipendente ed è massimo quando il farmaco viene somministrato poco prima del parto^{26,27,28}.

I corticosteroidi prenatali e il solfato di magnesio offrono benefici importanti e ben documentati, mentre un uso corretto della tocolisi favorisce una somministrazione tempestiva. Il rapporto tra benefici e rischi favorisce un approccio strutturato che combina interventi farmacologici, selezione accurata degli agenti tocolitici e l'evitare trattamenti inefficaci o rischiosi. La pratica clinica dovrebbe essere personalizzata e supportata da un'assistenza multidisciplinare per migliorare gli esiti materni e neonatali.



Modalità del parto

RACCOMANDAZIONE	FORZA E DIREZIONE DELLA RACCOMANDAZIONE	LIVELLO/QUALITÀ DELLE EVIDENZE
In donne che presentano segni e sintomi di travaglio pretermine e membrane intatte, l'uso di test biochimici (fibronectina fetale, PAMG-1 o IGFBP-1, o simili) in aggiunta all'ecografia cervicale non è raccomandato per migliorare gli esiti perinatali.	Negativa condizionata	Bassa

Sintesi dei risultati

Le evidenze derivanti da studi clinici randomizzati e revisioni sistematiche non dimostrano un beneficio del taglio cesareo di routine rispetto al parto vaginale in caso di parto pretermine, in termini di miglioramento degli esiti perinatali o materni. Tuttavia, gli studi disponibili sono limitati da campioni di piccole dimensioni ed eterogeneità metodologica, con conseguente bassissima certezza delle evidenze.

In gravidanze con feto in presentazione cefalica, il parto vaginale non è associato a un aumento della mortalità neonatale o di gravi complicanze rispetto al taglio cesareo, e l'incidenza di eventi avversi, tra cui distress respiratorio, emorragia intraventricolare, paralisi cerebrale, sepsi neonatale ed enterocolite necrotizzante, sembra comparabile tra le due modalità di parto, senza evidenze consistenti di un vantaggio per il taglio cesareo^{29,31}.

Al contrario, in gravidanze con feto in presentazione podalica, in particolare ad epoche gestazionali inferiori a 32 settimane, studi osservazionali suggeriscono che il taglio cesareo programmato possa essere associato a una riduzione della mortalità neonatale. Tuttavia, questi risultati sono soggetti a fattori confondenti, con conseguente bassa certezza complessiva.

Gli esiti materni differiscono sostanzialmente a seconda della modalità di parto. Il taglio cesareo pretermine, soprattutto a età gestazionali molto precoci (<28 settimane), è associato a un rischio significativamente maggiore di complicanze materne, tra cui emorragia, infezione e necessità di terapia intensiva postoperatoria^{32,33}.

Nel complesso, il bilancio tra benefici e rischi non giustifica l'esecuzione del taglio cesareo di routine in caso di parto pretermine in feti in presentazione cefalica, data l'assenza di benefici neonatali e l'aumento della morbilità materna associata all'intervento chirurgico. Il taglio cesareo può essere giustificato in situazioni selezionate ad alto rischio, in particolare nei casi di presentazione podalica ad epoche gestazionali precoci o in altre condizioni associate a un aumentato rischio di compromissione materna o fetale intra-partum.

Il processo decisionale clinico dovrebbe essere individualizzato e multidisciplinare, e tener conto dell'epoca gestazionale, della presentazione del feto, delle condizioni materne e fetali e delle preferenze dei genitori, in un contesto che garantisca un'adeguata assistenza perinatale e supporto neonatale.



Il processo decisionale clinico dovrebbe essere individualizzato e multidisciplinare, e tener conto dell'epoca gestazionale, della presentazione del feto, delle condizioni materne e fetali e delle preferenze dei genitori.



Bibliografia

- Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhatib L, Lewin A, Okwaraji YB, Mahanani WR, Johansson EW, Lavin T, Fernandez DE, Domínguez GG, de Costa A, Cresswell JA, Krasevec J, Lawn JE, Blencowe H, Requejo J, Moran AC. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2023 Oct 7;402(10409):1261-1271. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00878-4. Erratum in: *Lancet*. 2024 Feb 17;403(10427):618. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00267-8. PMID: 37805217
- Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Premature Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. PMID: 20669423
- Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:579-587.
- Lim KL, Butt K, Nevo O, Crane JM. SOGC Clinical Practice Guideline No. 401: Sonographic cervical length in singleton pregnancies: techniques and clinical applications. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(11):1394-1413.e1.
- McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T. The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:B2-B7.
- Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219:10-25.
- Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, Hassan SS, Nicolaides KH. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218:161-180.
- EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm Birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021;397(10280):1183-1194.
- Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, Robson SC, McConnachie A, Petrou S, Sebire NJ, Lavender T, Whyte S, Norrie J; OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016;387(10033):2106-2116
- Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(3):440-461.e2.
- Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Goodfellow L, Hampson L, Tudur Smith C, Alfirevic Z. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2022;376:e064547.
- Boelig RC, Della Corte L, Ashoush S, McKenna D, Saccone G, Rajaram S, Berghella V. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2019;1(1):50-62.
- Zhuang Y, Li H, Na Q, Yin S, Li N. Prevention of preterm birth by cervical pessary combined with vaginal progesterone: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Reprod Sci*. 2023;30(1):93-110.
- Aubin A-M, McAuliffe L, Williams K, Issah A, Diacci R, McAuliffe J E, Sardia S, Phung J, Wang C A, Pennell C E. Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2025;7(2):101553. doi:10.1016/j.ajogmf.2024.101553
- Berghella V, Palacio M, Ness A, Alfirevic Z, Nicolaides KH, Saccone G. Cervical length screening for prevention of preterm birth in singleton pregnancy with threatened preterm labor: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):322-329. doi: 10.1002/uog.17388. Epub 2017 Feb 8. PMID: 27997053
- Melchor JC, Khalil A, Wing D, Schleussner E, Surbek D. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(4):442-451.
- Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD006843.
- Bruijn M, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, et al. Quantitative fetal fibronectin testing in combination with cervical length measurement in the prediction of spontaneous preterm delivery in symptomatic women. *BJOG*. 2016;123(12):1965-1971.
- Pereira AM, Pannain GD, Esteves BH, Bacci ML, Rocha ML, Lopes RG. Antibiotic prophylaxis in pregnant women with premature rupture of membranes: systematic review and meta-analysis. *Einstein (São Paulo)*. 2022;20:eRW0015.
- 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
- Sgayer I, et al. Compared perinatal outcomes of two prophylactic antibiotic regimens for preterm premature rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(5):100900
- Seaman RD, Kopkin RH, Turrentine MA. Erythromycin vs azithromycin for treatment of preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(6):794-801
- Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, Markland AD, Larkai E, Papadopoulos A, Coomarasamy A, Tobias A, Chou D, Oladapo OT, Price MJ, Morris K, Gallos ID. Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;8:CD014978.
- WHO. Recommendation on tocolytic therapy for improving preterm birth outcomes. Geneva: World Health Organization; 2022.
- McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 25;12(12):CD004454. doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub4. PMID: 33368142; PMCID: PMC8094626
- Walters A, McKinlay C, Middleton P, Harding JE, Crowther CA. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Apr 4;4(4):CD003935. doi: 10.1002/14651858.CD003935.pub5. PMID: 35377461; PMCID: PMC8978608
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR; Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate (ACTOMgSO₄) Collaborative Group. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290(20):2669-2676
- Crowther CA, Ashwood P, Middleton PF, McPhee A, Tran T, Harding JE, et al. Prenatal intravenous magnesium at 30-34 weeks' gestation and neurodevelopmental outcomes in offspring: the MAGENTA randomized clinical trial. *JAMA*. 2023;330(7):603-614.
- Shepherd ES, Goldsmith S, Doyle LW, Middleton P, Marret S, Rouse DJ, Pryde P, Wolf HT, Crowther CA. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;(5):CD004661.
- Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;9:CD000078.
- Demertzidou E, Chatzakis C, Cavoretto P, Sarafidis K, Eleftheriades M, Gerede A, Dinas K, Sotiriadis A. Effect of mode of delivery on perinatal outcome in severe preterm birth: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;62(4):471-485.
- Unger V, Gasparics Á, Nagy Z, Hernádfői M, Nagy R, Walter A, Farkas N, Szabó M, Hegyi P, Garami M, Varga P. Cesarean delivery is associated with lower neonatal mortality among breech pregnancies: a systematic review and meta-analysis of preterm deliveries ≤32 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;231(6):589-598.e21.
- Blanc J, Rességuier N, Loundou A, Boyer L, Auquier P, Tosello B, d'Ercole C. Severe maternal morbidity in preterm cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:116-123.
- Cerra C, Morelli R, Di Mascio D, Buca D, Di Sebastiano F, Liberati M, D'Antonio F. Maternal outcomes of cesarean delivery performed at early gestational ages: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(4):100360