

Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

Gestione prenatale delle pazienti a rischio di parto pretermine

- ***Dott.ssa Giorgia Burul***

IL PARTO PRETERMINE

- Il parto pretermine (PPT) è la principale causa di morbidità e mortalità perinatale nel mondo
- Gli outcomes dei neonati prematuri sono migliorati, ma l'incidenza di PPT è aumentata in alcuni paesi (range 9.1–13.4% nel 2010) ⁽¹⁾
- Le cause e la patogenesi sono influenzate da numerosi fattori di rischio:
 - etnia materna
 - storia di precedente PPT
 - cervicometria (<25mm prima di 24 sg)
 - storia di chirurgia cervicale (conizzazione, LLETZ)
 - sanguinamento vaginale ricorrente e prolungato in gravidanza
 - infezioni urinarie e genitali
 - malattie parodontali
 - basso BMI materno
 - fumo
 - abuso di sostanze
 - breve intervallo tra due gravidanze ⁽²⁻⁴⁾

IL PARTO PRETERMINE

- Ambulatori specialistici prenatali per PPT
 - sono stati proposti inizialmente da Herron nel 1982
 - sono rivolti a pz con uno o più fattori di rischio di PPT
 - con l'intento di effettuare screening delle pz e fornire misure profilattiche per ridurre il tasso di PPT ⁽⁵⁾
- Studi retrospettivi hanno dimostrato che (rispetto ad ambulatori ostetrici generici) le pz con storia di pregressi PPT, seguite presso ambulatori specialistici
 - hanno ridotto tasso di PPT spontaneo ricorrente (48.6% vs 63.4%)
 - partoriscono più tardivamente (media 36.1 vs 34.9 sg)
 - hanno minor incidenza di morbidità neonatale (5.7% vs 16.3%) ^(6,7)



Obiettivi (“Ambulatorio Pretermine”)

- Identificare le pazienti ad aumentato rischio di parto pretermine (PPT) o aborto tardivo e gestire le loro gravidanze
- Creare strategie per ridurre la severità del PPT ed il rischio di ricorrenza di aborto tardivo
- Fornire continuità di cure e supporto per le pazienti a rischio (8-10)

Criteri di inclusione

- Precedente parto pretermine spontaneo < 34 sg associato a
 - dilatazione cervicale asintomatica
 - dolori addominali o contrazioni uterine
 - emorragia antepartum
- Rottura pretermine prematura delle membrane (PPROM)
- Uno o più aborti nel secondo trimestre (16 – 24 sg)
- Ripetute (>2) IVG mediante RCU >12 sg
- Cerchiaggio cervicale in una precedente gravidanza
- Ripetuta procedura di Large Loop Excision della Zona di Trasformazione (LLETZ)
- Singola o ripetuta pregressa conizzazione
- Trachelectomia radicale per carcinoma cervicale localmente invasivo
- Anomalia uterina (es. utero bicorni)
- Riscontro ecografico di un raccorciamento del collo uterino
 - <15mm nel primo trimestre (11 – 14 sg)
 - <25mm prima di 28 sg
- Follow up di pazienti con cerchiaggio cervicale d'emergenza posizionato in corso di gravidanza

Criteri di esclusione

- Precedente parto pretermine iatrogeno per altre cause ostetriche (es. pre-eclampsia severa, MEU, placenta previa)
- Precedente singola IVG chirurgica > 12 sg
- Ripetute IVG chirurgiche < 12 sg o IVG mediche
- Aborti ricorrenti nel primo trimestre
- Singola procedura di Large Loop Excision della Zona di Trasformazione (LLETZ) senza altri fattori di rischio*
- Gravidanza multipla

* TCV alla prima visita + Cervicometria all'ecografia del I e del II trimestre

I. PRIMA VISITA

- Il primo appuntamento dovrebbe essere a 12-14 sg (dopo eco I trim)
- Accurata anamnesi in merito a:
 - Storia ostetrica pregressa (risultati post mortem, esame istologico placenta ecc)
 - Storia di violenza domestica
 - Fumo
 - Infezioni genitali (incluse STI e vaginosi batterica)
 - Infezioni urinarie ricorrenti
 - BMI
 - Uso di lavande vaginali → interromperle perché ↑ rischio PPT
- Discutere
 - Il ruolo dell'ecografia transvaginale (TV) per la misura della cervicometria
 - Il ruolo della fibronectina fetale (fFN)
 - Il cerchiaggio cervicale, il progesterone e gli altri metodi di prevenzione
 - Il rischio di ricorrenza di PPT
 - La modificazione o l'eliminazione di alcuni fattori di rischio
 - Considerare CardioASA e Vitamina D

I. PRIMA VISITA

- Spiegare quali sono i segnali di allarme di travaglio pretermine e come comportarsi
- Controllare
 - Pressione e stick urine
 - Esami ematochimici
- Eseguire
 - Tampone endocervicale Chlamydia e Gonorrhoea
 - Tampone vaginale alto per vaginosi batterica, Candida, Trichomonas
basso per Streptococco Gruppo B
 - Tampone perineale
 - Ecografia transvaginale
- Programmare la visita successiva

2. SECONDA VISITA E SUCCESSIVE

- Chiedere in merito a sintomi (dolore, senso di peso, contrazioni, secrezioni vaginali)
- Controllare
 - Pressione e stick urine
 - Risultati dei tamponi
 - Esami ematochimici
- Programmare la visita successiva
 - Se è l'ultima visita (ca 34 sett) → follow up presso altro ambulatorio
 - Inviare ad altro ambulatorio (gravidanza a rischio) se presenti altre patologie ostetriche (es pregressa MEU, IUGR)
- Eseguire
 - Ecografia transvaginale
 - fFN a 22 sg e in pazienti sintomatiche
- Trattamento di eventuali infezioni urinarie e del tratto genitale

INFEZIONI URINARIE E GENITALI

• INFEZIONI URINARIE

- Screening e trattamento di batteriuria asintomatica
- Tratarle secondo urocoltura ed antibiogramma

• INFEZIONI GENITALI

- Infezione asintomatica Vaginosi Batterica, Chlamydia Trachomatis e Trichomonas Vaginalis → ↑ rischio di PPT in pop ad alto e basso rischio (11-15)

• Vaginosi Batterica (VB)

- Sovracrescita di microrganismi anaerobi (*Gardereella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp*, *Atopobium vaginae*) + riduzione della normale flora vaginale di *Lactobacillus spp*
- Trattamento < 20 sg può ridurre il rischio di PPT < 37 sg, di PPRM e basso peso alla nascita (16-17)
- Metronidazolo 400mg x 2/die PO per 5-7 giorni
 - 0.75% Metronidazolo gel 1 volta/die PV per 5 giorni
 - 2% Clindamicina crema 1 volta/die PV per 5 giorni (18)

• Candida

- Non associata a parto pretermine, si può soprassedere al trattamento se la paziente è asintomatica
- Pz sintomatiche → ovuli o crema di Clotrimazolo vaginale

INFEZIONI URINARIE E GENITALI

● Streptococcus Gruppo B (SGB)

- Un'importante crescita di SGB può associarsi ad aumentato rischio di PPRM e/o travaglio pretermine spontaneo → terapia come da antibiogramma + ripetere TV una settimana dopo la fine del trattamento
- Lieve o moderata crescita di SGB al TV → trattamento se sintomatiche
- Pz positive allo SGB → profilassi antibiotica ev in travaglio (19-23)

● Trichomonas Vaginalis (TV)

- Metronidazolo 400mg x 2/die PO per 5-7 giorni
- Se sintomi entro una sett dal termine del trattamento → ripetere TCV (18)

● Chlamydia Trachomatis (CT)

- Azitromicina 1g PO o Eritromicina 500mg x 2/die PO per 10-14 giorni
- Tampone di controllo 5 sett dopo la fine del trattamento (6 sett se Azitromicina)(18)

● Neisseriae Gonorrhoea

- Ceftriaxone 500mg IM + Azitromicina 1g PO
- Spectinomina 2g IM + Azitromicina 1g PO (18)

● Altre infezioni del tratto genitale inferiore

- Screening e trattamento delle infezioni del tratto genitale inferiore possono ridurre il rischio di PPT e di basso peso alla nascita nella pop generale (24)

ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

- Misura della lunghezza cervicale (*cervicometria*) mediante ECO TV → misurazione più accurata
(Se le membrane sono rotte, si può eseguire l'ecografia transperineale)



- **Preparazione all'ECO TV**

- Consenso informato verbale, escludere allergia al lattice
- Vescica vuota da non più di 30 min
- Preparare la sonda TV di fronte alla pz, indossando i guanti
- Il sanguinamento vaginale non è una controindicazione all'eco TV

- **Tecnica ecografica**

- Inserire con cautela la sonda nel fornice vaginale anteriore guardando lo schermo
- Visione sagittale della cervice utilizzando magnificazione e zoom
- Mucosa endocervicale iperecogena → guida verso l'OUI
- Non esercitare pressione sul collo per evitare raccorciamenti iatrogeni
- Misurare distanza tra area triangolare ipoecogena OUE e incavo a V OUI
- Eseguire la misurazione 3 volte in almeno 5 min (eventuali modificazioni dinamiche)
- Pressione sull'addome della pz per individuare eventuali modificazioni da sforzo
- Registrare profondità e ampiezza del funnel ± effetto della pressione (25)

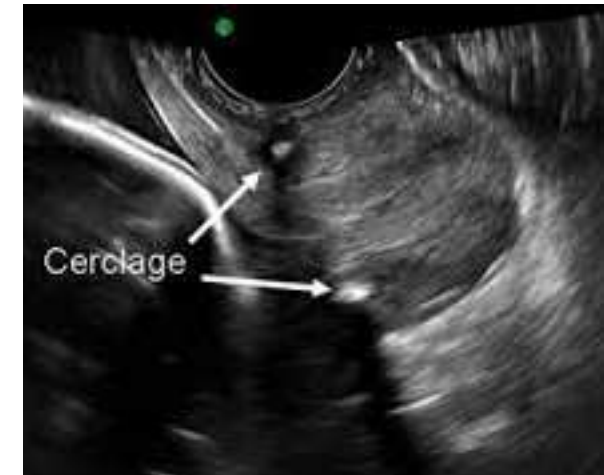
- **Frequenza ecografia TV**

- Ogni 1-4 sett a seconda del rischio

ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

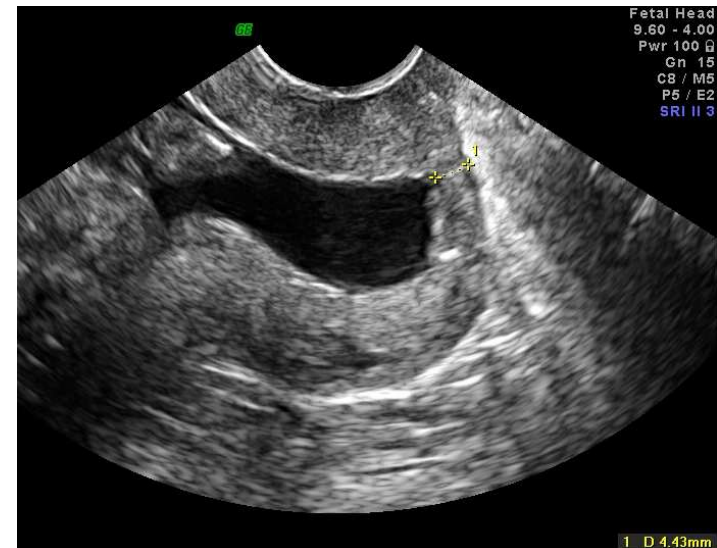
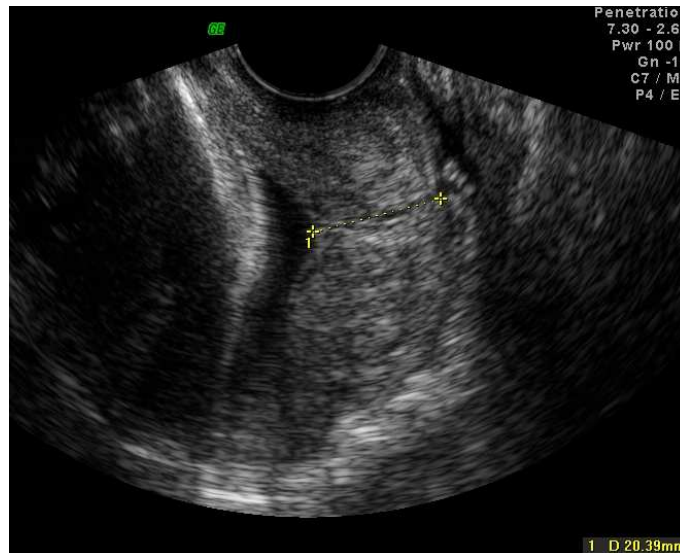
- **Pazienti con cerchiaggio cervicale**

- Lunghezza tot collo chiuso / porz craniale + porz caudale al cerchiaggio
- Misura della porz di collo chiuso al di sopra del cerchiaggio → outcome (26)



- **Pazienti con protrusione delle membrane in epoca di peri-vitalità (22 – 24 sg)**

- Individuare presentazione del feto e loops del cordone ombelicale nell'area di funneling (rischio di prolasso del cordone dopo rottura delle membrane)



ECOGRAFIA TRANSVAGINALE

• INTERPRETAZIONE DELLA CERVICOMETRIA

- $\geq 25\text{mm}$ \longrightarrow rassicurare la paziente
- Rapido raccorciamento del collo in 1-2 sett ma comunque $\geq 25\text{mm}$ in pazienti con storia di PPT o aborto tardivo \longrightarrow
 - ✓ Ripetere eco dopo 1 sett
 - ✓ Considerare cerchiaggio cervicale
- $< 25\text{mm}$
 - ✓ in donne con storia di PPT o aborto tardivo \longrightarrow cerchiaggio
 - ✓ in donne con riscontro accidentale di una cervice raccorciata \longrightarrow screening per infezioni (esame urine, TCV) e spiegare che il cerchiaggio probabilmente non ha effetto benefico
- $< 15\text{mm}$
 - ✓ in pazienti con storia di LLETZ ripetute \longrightarrow cerchiaggio

FIBRONECTINA FETALE (fFN)

- Glicoproteina della matrice extracellulare, prodotta da amniociti e citotrofoblasto
(Presente a livelli alti nel liquido amniotico (100 µg/mL) nel 2° trimestre, 0 µg/mL a termine)
- Localizzata nell'interfaccia materno-fetale delle membrane, tra corion e decidua;
si concentra nell'area tra decidua e trofoblasto
—→ “colla” tra gravidanza e utero
- Rilasciata dopo danno meccanico o infiammatorio delle membrane o della placenta, prima del parto
- In condizioni normali fFN rimane nello spazio tra corion e decidua
—→ normale riscontro nelle secrezioni vaginali < 20 sg
~~livelli~~ —→ molto bassi nelle secrezioni cervico-vaginali dopo 22 sg (<50 ng/mL)
—→ livelli >50 ng/mL (dopo 22 sg) —→ ↑ rischio di PPT spontaneo nei successivi 7-10 giorni ⁽⁸⁾
- Secondo una recente Cochrane ⁽⁸⁾:
management basato sul risultato del test alla fFN —→ ↓ PPT < 37 sg rispetto ai controlli in cui il risultato non è reso noto (15.6% vs 28.6%; RR 0.54)

FIBRONECTINA FETALE (fFN)

- Il tampone per la fFN deve essere prelevato dal fornice posteriore o dalla portio
- Risultati falsi positivi possono essere dovuti all'uso di gel lubrificante, rapporti sessuali recenti, recente sanguinamento vaginale e rottura delle membrane
- Test fFN qualitativo:
 - fFN NEG → VPN 98% per parto entro 2 sett in pz asintomatiche ad alto rischio
 - fFN POS (≥ 50 ng/ml) → VPP 46% per parto < 30 sg (27-28)
- Attualmente è disponibile test fFN quantitativo (Rapid fFN 10Q analyzer (Hologic))
 - fFN < 10 ng/ml → very-low risk
 - fFN 10-50 ng/ml → VPP 19% parto < 34 sg - RR 5.6 (rispetto a fFN < 10 ng/ml)
 - fFN 50-200 ng/ml → VPP 32% - RR 7.9
 - fFN 200-500 ng/ml → VPP 61% - RR 22.8
 - fFN ≥ 500 ng/ml → VPP 75% - RR 51.3 } high risk
- Gomez *et al* hanno dimostrato che l'uso combinato di ECO TV e fFN può identificare il 48,3% di quelle pazienti che partoriranno entro le 48 ore ed il 75% di quelle che partoriranno entro 7 giorni (29)

CERCHIAGGIO CERVICALE

- Intervento chirurgico volto a fornire supporto strutturale alla cervice uterina e mantenere l'integrità dello strato mucoso, barriera biochimica che protegge le membrane dai patogeni vaginali (30)
- La corretta selezione della paziente rappresenta la chiave per ottenere un buon outcome
- Offrire il cerchiaggio se:
 - ≥ 2 pregressi PPT e/o aborti tardivi (RCOG e ACOG dicono 3 o più)
 - un precedente cerchiaggio con esito positivo
 - storia di PPT o aborto tardivo e cervicometria $< 25\text{mm}$
 - precedente conizzazione o LLETZ ripetuti e cervicometria $< 15\text{mm}$
 - precedente cerchiaggio con esito negativo (parto o PROM < 28 sg)(scegliere il tipo di cerchiaggio più adatto)
- Il cerchiaggio NON ha un ruolo significativo nelle gravidanze multiple
Un'ampia metanalisi da 4 trials ha dimostrato un \uparrow rischio di PPT in pz con gravidanza gemellare dopo posizionamento di cerchiaggio (RR 2.15) (31)

CERCHIAGGIO CERVICALE

• CERCHIAGGIO HISTORY-INDICATED

- Intervento *profilattico* in pazienti asintomatiche
- Posizionato *in elezione* generalmente a 12–14 sg
- Guidelines RCOG e ACOG → dopo 3 o più PPT e/o aborti tardivi ma ci sono evidenze che ne indicano l'inserimento dopo 2 o più eventi
- Trials randomizzati controllati → piccola ↓ tasso PPT (prevenzione di un parto < 37 sg ogni 25 cerchiaggi ⁽³²⁾)
- Minor rischio di complicanze; sopravvivenza neonatale 87% ⁽³³⁾

• CERCHIAGGIO ULTRASOUND-INDICATED

- Intervento *terapeutico* in caso di cervicometria < 25 mm a 14-24 sg o in pz con fattori di rischio per PPT e rapido raccorciamento di cervice > 25 mm ⁽²⁶⁾
- Posizionato in pz asintomatiche senza esposizione di membrane fetali in vagina
- Studi randomizzati → non sembra portare beneficio in pz con incidentale riscontro di collo < 25 mm senza storia di PPT spontaneo o aborto tardivo ⁽³⁴⁾
- Tuttavia, in pz con gravidanza singola, precedente PPT e cervicometria < 25 mm a 16-22sg, il cerchiaggio riduce le nascite pre-vitalità (< 24sg), i PPT < 37 sg e le morti perinatali ⁽³⁴⁻⁴⁰⁾
- Membrane visibili intra-operatoriamente → sopravvivenza fetale 50% versus 87% ⁽²⁶⁾
- Se cervice 15-25mm → rischio intra-operatorio simile a cerchiaggi elettivi

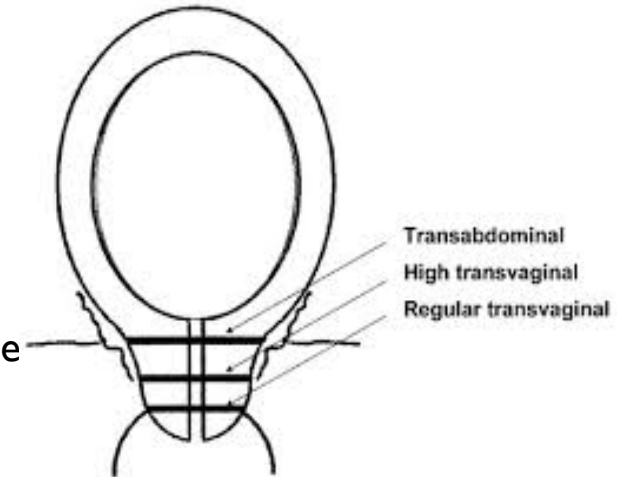
CERCHIAGGIO CERVICALE

• CERCHIAGGIO RESCUE

- Intervento estremo in caso di dilatazione cervicale e/o protrusione delle membrane in vagina
- { Pz tipicamente sintomatica, con dolore, sensazione di peso, secrezioni vaginali
A volte asintomatica (riscontro accidentale in eco o visita vaginale)
- Inserito con la paziente in Trendelenburg per ridurre le membrane
- +/- amniocentesi per verificare corionamnionite prima dell'intervento
- Trial randomizzato controllato → ritarda il parto rispetto al solo riposo a letto (41-42)
- Outcome generalmente sfavorevole per esposizione delle membrane alla flora batterica vaginale (26) e per alto rischio intra-operatorio di rottura delle membrane, sanguinamento, infezioni o aborto (43)
- Tasso di sopravvivenza fetale dopo cerchiaggio di emergenza = 12.5 - 63% (44-45) in pazienti con dilatazione cervicale >3cm
- Se le membrane protrudono o la cervicometria è <15mm con significativa modificazione dopo manovra da sforzo → ricovero fino all'intervento

CERCHIAGGIO CERVICALE

- Non c'è ancora consensus generale su quale sia la tecnica ottimale di posizionamento
- **Cerchiaggio Transvaginale secondo McDonald**
 - Posizionato per via transvaginale a livello della giunzione cervico-vaginale, senza mobilizzazione della vescica
- **Cerchiaggio Transvaginale Alto secondo Shirodkar**
 - Posizionata per via transvaginale dopo mobilizzazione vescicale per permettere l'inserimento sopra il livello dei legamenti cardinali
 - Può richiedere anestesia per la rimozione a 37 sg
- **Cerchiaggio Transaddominale**
 - Intervento laparotomico o laparoscopico (pre-gravidico) con posizionamento della sutura a livello della giunzione cervico-istmica
 - Generalmente inserito solo dopo un fallito cerchiaggio vaginale o dopo estesa chirurgia cervicale
- **Cerchiaggio Occlusivo**
 - Occlusione dell'OUE mediante sutura continua con filo non riassorbibile
 - La teoria alla base di questa procedura è la ritenzione di muco nel canale cervicale. Alcuni studi suggeriscono un ulteriore beneficio quando eseguito in aggiunta ad un usuale cerchiaggio ⁽⁴⁶⁾



CERCHIAGGIO CERVICALE

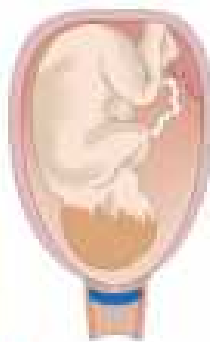
- I risultati del TCV dovrebbero essere disponibili prima del posizionamento del cerchiaggio, per permettere il trattamento di eventuali infezioni
 - Dopo posizionamento *elettivo* di cerchiaggio
 - cervicometria 1 sett dopo l'intervento
 - se eco normale → cervicometria ogni 2-4 sett +/- fFN fino 34 sg
 - Dopo posizionamento di cerchiaggio *US-indicato o d'emergenza*
 - cervicometria 1 sett dopo l'intervento
 - successivamente a settimane alterne fino a 34 sg
 - Pz tra 24-28 sg con pregresso PPT o aborto tardivo e cervico <25mm
→ ricovero per riposo a letto +/- cerchiaggio cervicale
- Questa strategia riduce la prevalenza di PPT e lo stress della paziente ⁽⁴⁷⁾

PESSARIO DI ARABIN

- Recentemente rivelatosi quale ulteriore intervento per prevenire il PPT in pz con ridotta cervicometria
- Studio su 11875 gravidanze singole, cervicometria TV a 18-22 sg
 - 726 (6.9%) collo <25 mm (di cui 11% con pregresso PPT)
 - di cui 380 randomizzate pessario vs no pessario

→ pessario riduce

}	PPT spontaneo <34 sg (6% vs 27%)
	PPT <37sg (22% vs 59%)
	RDS (3% vs 12%)
	altri eventi avversi neonatali (3% vs 16%) ⁽⁴⁸⁾



PROGESTERONE (17OHPC)

- Il 17-idrossiprogesterone caproato (17OHPC) è stato utilizzato per prevenire il PPT per molti anni
- Storicamente —→ scarsi outcomes materni e neonatali
—→ insufficienti dati su potenziali effetti dannosi e sui benefici sul neonato (49)
- E' stato ipotizzato che l'olio di ricino usato in alcune formulazioni di 17OHPC possa non essere benefico per la gravidanza (50-51)

MA

- Ampio studio del 2003 sugli effetti del 17OHPC in pz a rischio di PPT ricorrente
—→ parto <33 sg nel 37% delle pz trattate vs 55% dei controlli (52)
- Uno studio di follow-up non ha mostrato evidenze che il 17OHPC possa avere effetti negativi sul neonato nei primi anni di vita (53)



Basandosi su questi dati, il 17OHPC è stato approvato dall'FDA nel 2011

PROGESTERONE (17OHPC)

- Dichiarazione dell'FDA del 4 Febbraio 2011:
 - "...approved Makena (hydroxyprogesterone caproate) injection to reduce the risk of preterm delivery before 37 weeks of pregnancy, in pregnant women with a history of at least one spontaneous preterm birth.
 - ... not intended for use in women with a multiple pregnancy...
 - ...An international trial is ongoing to learn if there is also improvement in the outcome of babies born to women given Makena.
 - ... once a week by injection into the hip.
 - Treatment should begin at 16 weeks and no later than 21 weeks of pregnancy."
- [Effetti collaterali da 17OHPC → dolore, gonfiore o prurito nel sito di iniezione, eruzione cutanea, nausea e diarrea
Rari effetti avversi importanti (un caso di embolismo polmonare, uno di infezione del sito di iniezione)
- In UK si è appena concluso un ampio studio MRC (OPPTIMUM study) sul progesterone vs placebo con principale obiettivo l'outcome neonatale a due anni di vita (risultati disponibili nel 2015)

PROGESTERONE vaginale

- Letteratura → pg vaginale ↓PPT e morbi-mortalità perinatale in pz con cervico <25mm nel 2° trim (con o senza storia di PPT)⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾
pg vaginale e cerchiaggio cervicale sono ugualmente efficaci nel prevenire il PPT in pz con cervico <25mm nel 2° trim, gravidanza singola e pregresso PPT ⁽⁵⁶⁾

Table 1. Effect of Vaginal Progesterone on the Rate of Preterm Birth in Women With Short Cervix: Results of Randomized Controlled Clinical Trials

Reference	Participants	Criteria	Dosing	Group	Group	P Value
Fonseca et al ⁶	250	CL ≤15 mm	200-mg capsule once daily, 24 to 34 weeks	19.2%	34.4%	.02
DeFranco et al ²⁶	46	CL <28 mm	Gel 90 mg once daily, 20 ^b to 37 ^c weeks	0	29.6%	.014
Hassan et al ²⁰	458	CL = 10 to 20 mm	Gel 90 mg once daily, 20 ^d to 37 weeks	8.9%	16.1%	.02

(57)

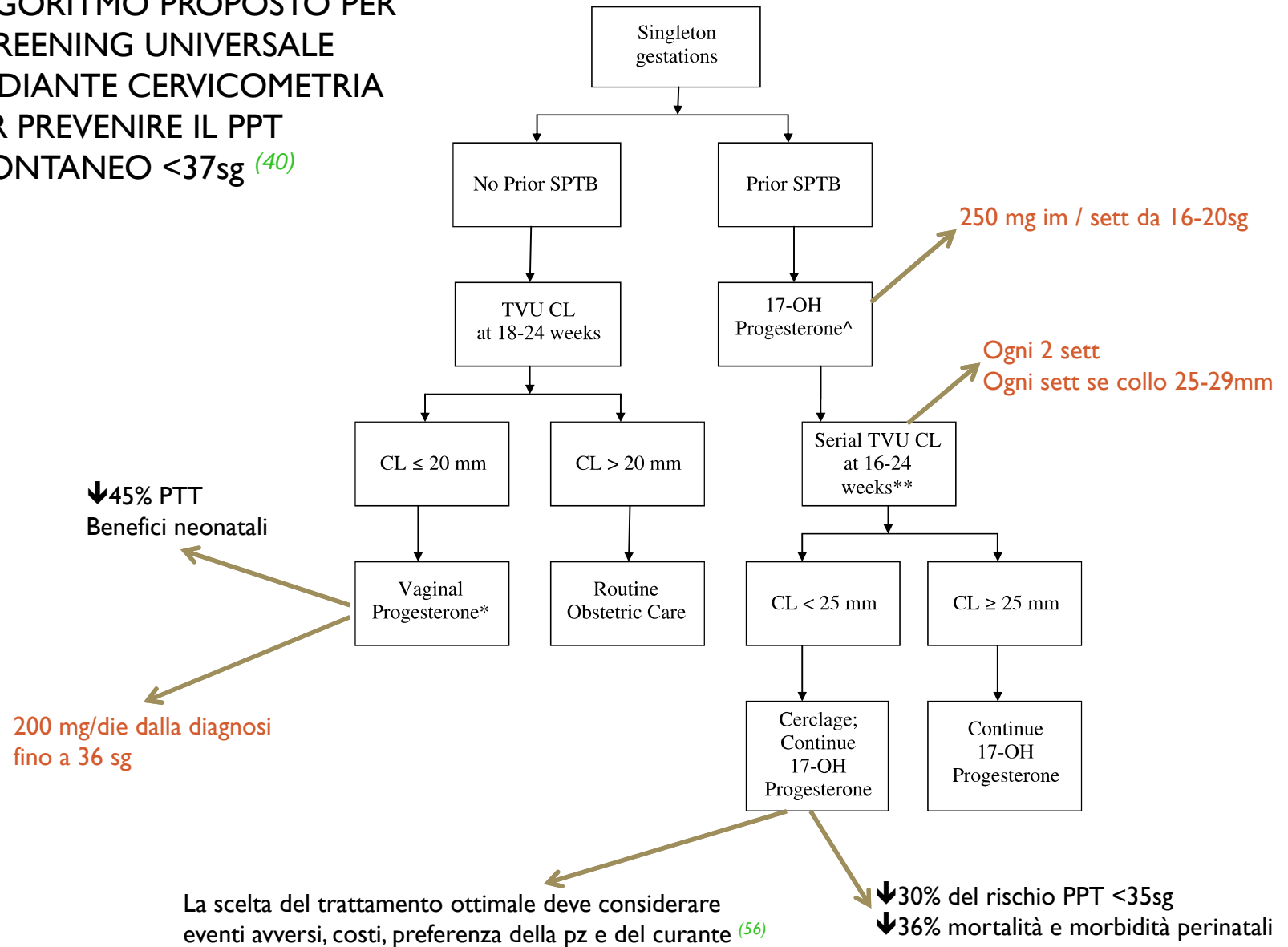
- Nelle gravidanze gemellari, il progesterone non riduce significativamente il rischio di PPT <33sg (RR, 0.70)
- Tuttavia, riduce significativamente il tasso di morbi-mortalità neonatale (RR, 0.52) ⁽⁵⁶⁾

Table 2. Neonatal Outcomes in the PREGNANT Trial of Vaginal Progesterone Gel Versus Placebo

Outcome	Vaginal Progesterone Gel (n = 235), n (%)	Placebo (n = 223), n (%)	P value
Any morbidity/mortality event	18(7.7)	30(13.5)	.043
Birth weight <1500 g	15(6.4) ^a	30(13.6) ^a	.010
Respiratory distress syndrome	7(3.0)	17(7.6)	.026
Bronchopulmonary dysplasia	4(1.7)	5(2.2)	.678
Proven sepsis	7(3.0)	6(2.7)	.853
Necrotizing enterocolitis	5(2.1)	4(1.8)	.797
Intraventricular hemorrhage, grade III/IV	0(0.0)	1(0.5)	.305
Periventricular leukomalacia	0(0.0)	0(0.0)	N/A
Fetal death	5(2.1)	6(2.7)	.700
Neonatal death	3(1.3)	5(2.2)	.431

PROGESTERONE

ALGORITMO PROPOSTO PER
SCREENING UNIVERSALE
MEDIANTE CERVICOMETRIA
PER PREVENIRE IL PPT
SPONTANEO <37sg (40)



OLIO DI PESCE (omega-3)

- Reviews suggeriscono che l'aumentata assunzione materna di acidi grassi omega-3 a lunga catena poliinsatura riduce il rischio di parto pretermine, pre-eclampsia e basso peso alla nascita
- Recente review su 3 trials randomizzati controllati (due condotti su pz a basso rischio ed uno su pz a rischio aumentato di PPT)
921 pz → 516 pz hanno ricevuto omega-3 (2.7g/die)
 - ✓ 46 (8.9%) hanno partorito <38sg vs 16.3% dei controlli (RR 0.61; p<0.05)
 - ✓ Stesso trend per parti <35sg (relative risk 0.32) (58)

FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI

- FUMO. I patch di nicotina sono sicuri in gravidanza

FUMO	Very Preterm Birth <i>Odd Ratio</i>	Travaglio Pretermine <i>Odd Ratio</i>
Moderato (1-9/die)	1.4	1.9
Severo (>=10/die)	2.9	2.6

(42)

- VIOLENZA DOMESTICA

- CURE PARODONTALI

- LAVANDE VAGINALI → associate a vaginosi batterica, ↑ rischio di PPT (59)

TOCOLISI

- Le contrazioni NON sono il principale fatt iniziale nella maggior parte dei PPT
— la modificazione cervicale e l'attivazione della decidua sono più generalmente i primi steps verso un PPT
- { Determinare presenza e frequenza di contrazioni uterine NON è un test utile per predire il PPT
ed utilizzarlo come metodo per arrestare episodi iniziali o ricorrenti di travaglio pretermine NON modifica il tasso di PPT (60)
- Farmaci tocolitici possono ritardare il parto fino a 48h nell'80% dei casi
 - utile per permettere la somministrazione di corticosteroidi o il trasferimento in utero
 - ma NON prevedono o riducono realmente il PPT e non migliorano l'outcome neonatale (61-62)



Tocolitici non utilizzati come profilassi o dopo un episodio di travaglio pretermine (3,63)

TOCOLISI

- NIFEDIPINA
 - Non usata nella minaccia di travaglio pretermine per mancanza di trials RC
- ATOSIBAN
 - Antagonista dell'ossitocina, agisce sui recettori uterini
 - Unico farmaco concesso per il trattamento del travaglio pretermine in UK
 - Iniziale bolo 6.75 mg in 1 min, poi infusione 18mg/h per for 3h poi 6mg/h fino a 45h
 - Non deve essere continuato per più di 48h
 - NON ↓ tasso di travaglio pretermine vs placebo e NON migliora outcomes neonatali
- B2-AGONISTI (ritodrina, terbutalina)
 - Possono ritardare il parto di 48h ma hanno troppi effetti collaterali
- MAGNESIO SOLFATO
 - E' inefficace
- INDOMETACINA
 - COX inibitore
 - = efficacia di ritodrina nel ritardare il parto di 48h
 - Attenzione effetti collaterali neonatali → somministrare <32sg (64)



TOCOLISI

Tocolysis for Women in Preterm Labour

February 2011

Use of a tocolytic drug is associated with a prolongation of pregnancy for up to 7 days but with no significant effect on preterm birth and no clear effect on perinatal or neonatal morbidity.

There is no clear evidence that tocolytic drugs improve outcome and therefore it is reasonable not to use them. However, tocolysis should be considered if the few days gained would be put to good use, such as completing a course of corticosteroids or in utero transfer.

A

Use of a tocolytic drug is not associated with a clear reduction in perinatal or neonatal mortality, or neonatal morbidity.

A

Tocolysis may be considered for women with suspected preterm labour who have had an otherwise uncomplicated pregnancy. It is reasonable not to use any tocolytic drug. B

B

Women most likely to benefit from use of a tocolytic drug are those who are in very preterm labour, those needing transfer to a hospital which can provide neonatal intensive care and those who have not yet completed a full course of corticosteroids.

✓

Tocolysis should not be used where there is a contraindication to prolonging pregnancy.

✓

Nifedipine and atosiban have comparable effectiveness in delaying birth for up to seven days.

A

Compared with beta-agonists, nifedipine is associated with improvement in neonatal outcome, although there are no long-term data.

A

Beta-agonists have a high frequency of adverse effects. Nifedipine, atosiban and the COX inhibitors have fewer types of adverse effects, and they occur less frequently than for beta-agonists but how they compare with each other is unclear.

A

Using multiple tocolytic drugs appears to be associated with a higher risk of adverse effects and so should be avoided.

B

There is insufficient evidence for any firm conclusions about whether or not tocolysis leads to any benefit in preterm labour in multiple pregnancy.

✓

There is insufficient evidence for any firm conclusions about whether or not maintenance tocolytic therapy following threatened preterm labour is worthwhile. Thus, maintenance therapy is not recommended.

A

RIPOSO A LETTO

- Una riduzione dell'attività fisica materna
 - è di solito raccomandata
 - ma NON ci sono evidenze sufficienti per supportarne l'uso
 - può causare danno riducendo la massa muscolare materna e aumentando il rischio di tromboembolismo ⁽⁶⁵⁾
- Nonostante l'assenza di evidenze scientifiche, il riposo a letto e l'astinenza da rapporti sessuali sono frequentemente raccomandati per ridurre il rischio di PPT sia spontaneo che indotto (pre-eclampsia, IUGR)
- Yost → NO correlazione tra coito e rischio di PPT ricorrente
(né coito né riposo a letto sono stati indagati in pz con cervico ridotta) ⁽⁶⁶⁾

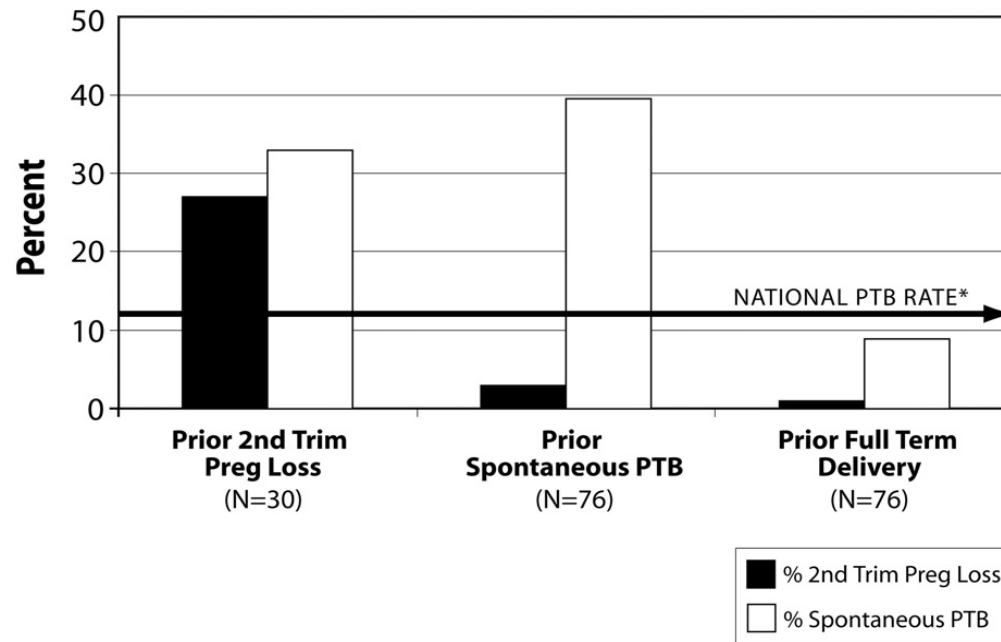
CORTICOSTEROIDI

- I benefici sul neonato dei corticosteroidi prenatali sono ormai noti
- Indicati quando lo scenario clinico suggerisce che il PPT sia “imminente” (entro 7-14 gg) tra 23+0 e 34+6 sg (anche se la previsione di parto imminente è comunque difficile) ⁽⁶⁷⁾
- Studio prospettico → CS prenatali a 23-25 sg ↓ tasso di morte o danni neurologici a 18-22 mesi di età ⁽⁶⁸⁾
- Primo ciclo di corticosteroidi in pazienti con pregresso PPT con
 - prova corrente di possibile parto pretermine dopo 23 sg (es sanguinamento)
 - significativa modificazione cervicale (da eco TV o visita)
 - contrazioni persistenti
 - PROM
 - test fFN positivo in pz sintomatica
- Possono essere somministrati ambulatorialmente
- Considerare un secondo ciclo in casi selezionati: pazienti con membrane intatte, continua o ricorrente minaccia di travaglio pretermine entro 7-14 giorni, in cui il primo ciclo è stato somministrato almeno 14 giorni prima e <30sg ^(3,69)
- Evidenze attualmente disponibili non mostrano effetti dannosi nei neonati di un secondo ciclo di CS, ma neanche effetti benefici ⁽⁷⁰⁾

RISCHIO DI RICORRENZA DI PPT

- Ampio trial MRC, pz con storia di uno, due o tre pregressi PPT o aborti tardivi, gestione mediante condotta di attesa
→ rispettivamente probabilità 83%, 86% e 68% di partorire >33 sg ⁽³²⁾

FIGURE 1
Pregnancy outcome after second trimester loss



Subsequent pregnancy outcome in women with prior second trimester loss, prior spontaneous preterm birth, and prior birth at term.

Reproduced, with permission, from Edlow et al.³²

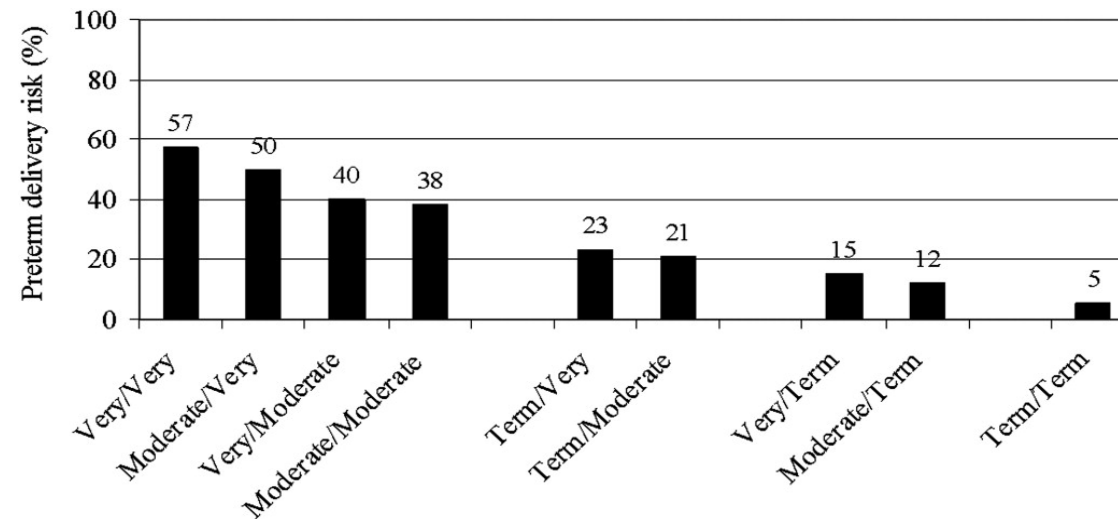
Iams. Care for women with prior preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2010.

RISCHIO DI RICORRENZA DI PPT

- Ampio studio Americano sulla ricorrenza del PPT dopo due gravidanze singole (71)

Rischio di PPT nella terza gravidanza dopo due gravidanze singole

Prima	Seconda	Rischio di PPT nella terza gravidanza
Termine	Termine	5 %
Termine	Pretermine	13 %
Pretermine	Termine	21 %
Pretermine	Pretermine	42 %



Very preterm = 21-31 sg

Moderate preterm = 32-36 sg

BIBLIOGRAFIA

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R 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.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
3. Iams JD, Berghella V. Care for women with prior preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 89-100.
4. ACOG practice bulletin n. 130. Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964–73.
5. Herron MA, Katz M, Creasy RK. Evaluation of a Preterm Birth Prevention Program: Preliminary Report. *Obstet Gynecol* 1982; 59 (4): 452-456.
6. Manuck TA, Henry E, Gibson J, Varner MW, Porter F, Jackson M et al. Pregnancy outcomes in a recurrent preterm birth prevention clinic. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 320.e1-6.
7. Serdar HU, Blakemore KJ, Pressman EK, Duhl AJ, Bienstock JL. University hospital based care decreases recurrent preterm deliveries and costs in comparison to no prenatal care. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000; 7: 74–76.
8. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006843. DOI: 10.1002/14651858.CD006843.pub2.
9. Duhig KE, Chandiramani M, Seed PT, Briley AL, Kenyon AP, Shennan AH et al. Fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm labour in asymptomatic women with a cervical cerclage. *BJOG* 2009; 116: 799–803.
10. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd ET AL. National Institute of Child Health and Human Development, Maternal – Fetal Medicine Units Network. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286: 1340–1348.
11. Blas MM, Cancihuaman FA, Alva IE, Hawes SE. Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington State. *Sexually Transmitted Diseases* 2007; 83:314-318.
12. Cotch MF, Pastorek JG, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Group. *Sexually Transmitted Diseases* 1997; 24:353-360.
13. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *New England Journal of Medicine* 2001; 345:487-493
14. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2003; 189:139-147.
15. Sangkomkarn US, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.pub2.

BIBLIOGRAFIA

16. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(1):CD000262.
17. Guise JM, Mahon SM, Aickin M, Helfand M, Peipert JF, Westhoff C. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. *American Journal of Preventative Medicine* 2001; 20:62-72.
18. <http://www.bashh.org/guidelines>
19. Kessous R, Weintraub AY, Sergienko R, Lazer T, Press F, Wiznitzer A, Sheiner E. Bacteruria with group-B streptococcus: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes? *Journal of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine*. 2012; 25(10):1983-6.
20. Dechen TC, Sumit K, Ranabir P. Correlates of Vaginal Colonization with Group B Streptococci among Pregnant Women. *Journal of Global Infectious Diseases*. 2010; 2(3): 236-41.
21. Discacciati MG, Simoes JA, Silva MG, Marconi C, Brolazo E, Costa ML, Cecatti JG. Microbiological characteristics and inflammatory cytokines associated with preterm labor. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2011; 283(3):501-8.
22. Valkenburg-van der Berg AW et al. Association between colonization with Group B Streptococcus and preterm delivery: a systematic review. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2009; 88(9):958-67.
23. Van Dyke MK et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *New England Journal of Medicine* 2009; 360(25): 2626-36.
24. Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;(3):CD006178.
25. Sonek J. Cervical length may change during ultrasonographic examination. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1990; 162:1355-1357.
26. Groom K, Shennan AH, Bennett PR. Ultrasound-indicated cervical cerclage: Outcome depends on preoperative cervical length and presence of visible membranes at time of cerclage. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002; 187:445-449.
27. Leitich H, Egarter C, Kaider A, Hohlagschwandtner M, Berghammer P, Husslein P. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 May; 180(5):1169-76.
28. Shennan A, Jones G, Hawken J, Crawshaw S, Judah J, Senior V, et al. Fetal fibronectin test predicts delivery before 30 weeks of gestation in high risk women, but increases anxiety. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2005; 112(3):293-8.
29. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 350.
30. Abbott D, To M, Shennan A. Cervical cerclage: A review of current evidence. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012; 52: 220–223.

BIBLIOGRAFIA

31. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography, meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181e9.
32. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516–523.
33. Harger JH. Cerclage and Cervical Insufficiency: An Evidence-Based Analysis. *Obstetrics and Gynaecology* 2002; 100:1313-1327.
34. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1849–1853.
35. 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.
36. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1098-105.
37. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekedam DJ, van Geijn HP. 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.
38. Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE. Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1311-17.
39. Berghella V, Rafael T, Szychowski J, Rust O, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasound in singleton gestations with prior preterm birth: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 663-671.
40. Berghella V. Universal Cervical Length Screening for Prediction and Prevention of Preterm Birth. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2012; 67(10): 653-657.
41. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, van Geijn HP. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 907–910.
42. Shennan AH and Guidelines Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Cervical cerclage. RCOG Green-top Guideline No. 60. May 2011.
43. Lipitz S, Libshitz A, Oelsner G, Kokia E, Goldenberg M, Mashiach S et al. Outcome of second-trimester, emergency cervical cerclage in patients with no history of cervical incompetence. *American Journal of Perinatology* 1996; 13:419-422.
44. MacDougall J, Siddle N. Emergency cervical cerclage. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1991; 98:1234-1238.
45. Schorr SJ, Morales WJ. Obstetric management of incompetent cervix and bulging fetal membranes. *Journal of Reproductive Medicine* 1996; 41:235- 238.

BIBLIOGRAFIA

46. Brix N, Secher N, McCormack C, Helmig R, Hein M, Weber T, Mittal S, Kurdi W, Palacio M, Henriksen T; the CERVO group. Randomised trial of cervical cerclage, with and without occlusion, for the prevention of preterm birth in women suspected for cervical insufficiency. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013; Jan 18. doi: 10.1111/1471-0528.12119. [Epub ahead of print].
47. Althuisius SM. The short and funnelling cervix: when to use cerclage? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2005; 17:574-578.
48. Goya M, Pratcorona L, Merced C, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomized trial. *Lancet*. 2012;379:1800Y1806.
49. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;(1):CD004947.
50. Duke University Medical Center, *New England Journal of Medicine*, correspondence, vol 349.
51. Hauth JC, Gilstrap LC, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1983 May; 146(2): 187.
52. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(24):2379-85.
53. Northen AT, Norman GS, Anderson K, Moseley L, Divito M, Cotroneo M, Swain M, Bousleiman S, Johnson F, Dorman K, Milluzzi C, Tillinghast JA, Kerr M, Mallett G, Thom E, Pagliaro S, Anderson GD; National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 110(4):865-72.
54. 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;38:18-31.
55. 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.e1-19.
56. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E. Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *AJOC* 2012; 1.e1-1.e18.
57. Slager J, Lynne S. Treatment Options and Recommendations to Reduce Preterm Births in Women With Short Cervix. *J Midwifery Womens Health* 2012; 57:S12-S18.

BIBLIOGRAFIA

58. Salvig JD, Lamont RF. Evidence regarding an effect of marine n-3 fatty acids on preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2011; 90(8):825-38.
59. Cottrell BH. An updated review of evidence to discourage douching. *American Journal of Maternal/Child Nursing* 2010; 35(2):102-7.
60. Sanchez-Ramos L, Huddleston JF. The therapeutic value of maintenance tocolysis: an overview of the evidence. *Clin Perinatol* 2003; 30:841-54.
61. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting pre-term labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004352.
62. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting pre-term labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD004452.
63. Whitworth M, Quenby S. Prophylactic oral betamimetics for preventing preterm labour in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD006395.
64. Hamilton SA, Tower CL. Management of preterm labour. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2010;20:235-240
65. Sosa C, Althabe F, Belizán J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing PTB. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1: CD003581.
66. Yost NP, Owen J, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA 3rd, et al. Effect of coitus on recurrent preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2006 Apr; 107(4):793-7.
67. Royal College of Obstetricians and Gynaecology. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline No. 7. London; RCOG:2010.
68. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkrantz RA et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks gestation. *JAMA* 2011;306:2348-58.
69. 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;200:248, e1-e9.
70. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(18):CD003935.
71. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;196:576.e1-576.e7.