



---

# LINEE GUIDA AOGOI

---

## PARTO PRETERMINE





---

# LINEE GUIDA AOGOI

---

## PARTO PRETERMINE



---

Copyright © 2009

ISBN 88-6135-100-X  
978-88-6135-100-4



Via Gennari 81, 44042 Cento (Fe)  
Tel. 051.904181/903368 - Fax 051.903368  
[www.editeam.it](http://www.editeam.it) [info@editeam.it](mailto:info@editeam.it)

Progetto Grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati, nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'autore e l'Editore, declinano, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro, sempre possibili.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc., anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

I contenuti del presente Volume non sostituiscono i consigli del proprio medico che va sempre consultato.

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2009.

# INDICE

<b>PARTO PRETERMINE</b> .....	“	51
(Giancarlo Conoscenti, Paolo Scollo, Catania, Giuseppe Cali, Palermo, Rosario Zarbo, Siracusa)		
- Introduzione.....	“	53
- Definizioni.....	“	53
- Epidemiologia.....	“	54
Mortalità neonatale		
Morbilità neonatale		
- Eziopatogenesi.....	“	55
- Fattori di rischio.....	“	56
- Diagnosi.....	“	57
Diagnosi clinica		
Valutazione cervicale con ecografia transvaginale (ETV)		
Fibronectina fetale (fFN)		
Ricerca di altri markers nei liquidi biologici materni		
Ricerca colturale di microorganismi a livello genito-urinario		
Prelievo di liquido amniotico		
PPROM		
- Management.....	“	61
Prevenzione primaria (donne a basso rischio)		
Prevenzione secondaria (donne con fattori di rischio noti)		
Terapia (prevenzione terziaria)		
- Parto.....	pag.	69
Possibili complicanze feto-neonatali		
Possibili complicanze materne		
Presentazione cefalica		
Presentazione podalica		
Episiotomia		
Ventosa ostetrica		
- Raccomandazioni.....	“	71
- Bibliografia.....	“	73

# PARTO PRETERMINE

## **Autori**

Giancarlo Conoscenti

*U.O. Ostetricia e Ginecologia - Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", Catania*

Giuseppe Cali

*1<sup>a</sup> Ostetricia e Ginecologia - ARNAS Ospedale Civico, Palermo*

Rosario Zarbo

*U.O. Ostetricia e Ginecologia - Azienda Ospedaliera "Umberto I", Siracusa*

Paolo Scollo

*U.O. Ostetricia e Ginecologia - Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", Catania*

## **Revisori**

Lucia Lo Presti

*S.C. di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera "Carlo Poma", Mantova*

Fabrizio Taddei

*S.C. di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera "Carlo Poma", Mantova*

Enrico Colosi

*U.O. Medicina della Riproduzione - Azienda U.S.L. 9, Grosseto*

Silvia Guarnieri

*S.C. di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa*

Stefania Inglese

*Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Istituto per l'Infanzia "Burlo Garofalo", Trieste*

*2° di Divisione Ostetricia e Ginecologia, Azienda Ospedaliera*

*"V. Emanuele, San Bambino, Ferrarotto", Catania*

Luana Danti

*Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale San Bassiano, Bassano del Grappa*

## **Coordinamento**

Giampaolo Mandruzzato

*Presidente Fondazione Confalonieri-Ragonese, Trieste*

## INTRODUZIONE

Nonostante i recenti progressi in campo clinico e terapeutico, sia nel versante delle cure ostetriche che neonatologiche, negli ultimi trent'anni l'incidenza del parto pretermine (PPT) nei paesi occidentali non si è ridotta, determinando l'impegno di una quantità rilevante di risorse economiche e sociali. Ciò è dovuto alle difficoltà diagnostiche e alla mancanza di un trattamento causale che conseguono alla limitata conoscenza dei fattori di rischio, dell'eziologia e dei meccanismi patogenetici responsabili del PPT.

Scopo del presente documento è di offrire informazioni aggiornate su questo complesso problema clinico e fornire raccomandazioni relative alla previsione, diagnosi e trattamento sulla base delle evidenze disponibili in letteratura, catalogate secondo i criteri indicati nella premessa.

## DEFINIZIONI

Il parto, il travaglio e la rottura delle membrane amnio-coriali vengono definiti pretermine quando si manifestano prima di 37 settimane + 0 giorni di gravidanza (258 giorni di amenorrea) (1). Il limite inferiore che distingue l'aborto dal PPT varia nelle diverse Nazioni, a seconda della legislazione vigente.

Si parla di travaglio, sia a termine che prima del termine, in presenza di contrazioni uterine di frequenza e intensità sufficienti a determinare modificazioni cliniche progressive della cervice (appianamento  $\geq 80\%$  e dilatazione  $\geq 2$  cm). L'insufficienza cervicale è definita dall'evidenza di modificazioni cervicali in assenza di attività contrattile uterina documentata.

Il PPT può essere classificato a seconda della causa che lo ha determinato o dell'età gestazionale in cui si è verificato.

Nel primo caso si distinguono (2):

- PPT spontaneo (70-80% dei casi), che comprende anche i casi di rottura prematura pretermine delle membrane (1/3) e di insufficienza cervicale (1%).
- PPT iatrogeno (20-30%), dovuto alla necessità di interrompere la gravidanza su indicazione materna (condizioni ipertensive, infezioni, dismetabolismi, eventi tromboembolici) o fetale (restrizione di crescita con alterazioni emodinamiche, corioamnionite, malformazioni).

In base all'epoca gestazionale il PPT può essere classificato in (1):

- estremamente precoce: fra 20 settimane + 0 giorni e 23 settimane + 6 giorni;
- precoce: fra 24 settimane + 0 giorni e 31 settimane + 6 giorni;
- tardivo: fra 32 settimane + 0 giorni e 36 settimane + 6 giorni.

Quest'ultima classificazione ha delle implicazioni prognostiche di notevole importanza in quanto identifica: un primo, e fortunatamente esiguo, gruppo di neonati alla soglia della vitalità in cui, dato il tasso di mortalità e morbilità estremamente elevato, il dibattito sul tipo di assistenza neonatologica da offrire è ancora aperto; un secon-

do gruppo di età gestazionali in cui si concentra il 70-75% dei casi di mortalità e morbidità neonatali (3); un terzo gruppo di neonati dalla prognosi nettamente migliore.

Questa distinzione, basata su un criterio cronologico, consente di definire il più complesso concetto di prematurità, basato su un criterio funzionale legato alla mancanza di adeguato sviluppo e maturazione degli organi e apparati feto-neonatali e che può interessare anche i nati a termine.

## EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza complessiva del PPT riportata in letteratura è circa del 12-13% negli USA e tra il 5% e il 9% in Europa (4, 5), con un tasso di parti < 32 settimane circa del 2% (6). In Italia i dati più recenti sono relativi al 2005 e riportano una percentuale di PPT del 6,5%, che diventa dello 0,85% per quelli < 32 settimane (7).

L'aumento del tasso di PPT registrato nei paesi occidentali negli ultimi trent'anni (8, 9) è correlato all'aumento da una parte dei casi di PPT iatrogeno (10), evento incoraggiato dai successi delle cure intensive neonatologiche e dalla conseguente riduzione del tasso di mortalità perinatale, e dall'altra delle gravidanze plurime associate alle tecniche di riproduzione assistita (11): il 20% dei PPT avviene infatti in gravidanze multifetali.

## MORTALITA' NEONATALE

Nei Paesi occidentali i PPT < 32 settimane sono responsabili del 35-60% delle morti neonatali (12). La mortalità neonatale è inversamente proporzionale all'epoca gestazionale alla nascita, passando da 2 ogni 1.000 nati a 37-40 settimane, a 18‰ a 32-36 settimane, fino a 216‰ a 24-31 settimane (13). A 22 settimane di gestazione, epoca considerata come il limite della vita neonatale autonoma, la mortalità neonatale è pari al 99%. Tra 22 e 28 settimane per ogni giorno di vita intrauterina guadagnato si assiste a un incremento del tasso di sopravvivenza del 3%. La sopravvivenza neonatale aumenta drasticamente dal 24% a 23 settimane, al 57% a 24 settimane, al 75% a 25 settimane, fino a giungere al 90% a 28 settimane ed essere molto vicina a quella a termine nei nati > 32 settimane (6).

## MORBILITA' NEONATALE

La riduzione della mortalità neonatale legata alla somministrazione materna di steroidi in epoca prenatale e alle cure intensive neonatali fa sì che la maggior fonte di preoccupazione derivante dal PPT è data dalle conseguenze a breve e lungo termine e dalle disabilità nei soggetti sopravvissuti, soprattutto se nati in epoche gestazionali molto precoci (< 32 settimane). Tali sequele sono rappresentate dalla sindrome da distress respiratorio (RDS), dalla leucomalacia periventricolare, dall'emorragia intraventricolare (IVH) e periventricolare (PVH) e dall'enterocolite necrotizzante (NEC), responsabili di disfunzioni polmonari, problemi dello sviluppo somatico e neuropsicomotorio, disturbi cognitivi e deficit del visus (14). L'incidenza di queste complicanze diminuisce con l'avanzare dell'epoca gestazionale al momento del parto, passando da 19,5% per la RDS, 8,1% per la IVH di 3°-4° grado e 4,8% per la NEC per i nati ≤ 33 settimane di gestazione ad un tasso < 2% per ciascuna di tali patologie per i nati ≥ 34

settimane (6). Per quanto riguarda il follow-up a lungo termine, in uno studio recente il 75% di bambini nati con un peso alla nascita < 1.000 g presentava una qualche forma di disabilità a 5 anni di vita (15).

## EZIOPATOGENESI

Secondo la concezione moderna, la cosiddetta “sindrome del PPT” è considerata il risultato di un processo cronico di origine multifattoriale e con manifestazioni eterogenee in cui sono coinvolti e interagiscono diversamente fra loro: predisposizione genetica (polimorfismi, anormale riconoscimento allogenic del feto, reazione di tipo allergico), fattori ambientali uterini (infezione, ischemia, iperdistensione, insufficienza cervicale), meccanismi infiammatori e disordini endocrini (16). Tali fattori possono determinare a livello uterino aumento della contrattilità miometriale, attivazione membrano-deciduale e modificazioni cervicali che si manifestano rispettivamente mediante travaglio pretermine, rottura prematura pretermine delle membrane (PPROM) o insufficienza cervicale.

Il ruolo causale dell'infezione/infiammazione nei confronti del PPT spontaneo è ben documentato (16). Il 25-40% dei casi di PPT ha una causa infettiva (17), con un tasso tanto maggiore quanto più precoce è l'epoca gestazionale al momento della manifestazione clinica (travaglio pretermine, PPRM). I microrganismi più frequentemente individuati nel liquido amniotico sono i Micoplasm, in particolare l'Ureaplasma urealyticum, seguiti da Streptococco agalactiae, Escherichia coli, Fusobatteri e Gardnerella vaginalis. Essi colonizzano il compartimento intrauterino (decidua, membrane amniocoriali, liquido amniotico, placenta, cordone e tessuti fetali) prevalentemente attraverso la via ascendente dalla vagina, ma anche per via ematogena transplacentare (polmonite, pielonefrite, batteriuria asintomatica, appendicite, malattia del periodonto), retrograda dal peritoneo attraverso le tube e iatrogena, come conseguenza di una procedura di diagnosi prenatale invasiva.

L'infezione da sola può non essere sufficiente a causare il PPT che, piuttosto, è spesso il risultato di una complessa interazione fra ambiente microbico e risposta immunitaria da parte dell'ospite che si avvale di numerosi mediatori della reazione infiammatoria prodotti nel tratto genitale materno e nei tessuti fetali, tra le quali citochine e prostaglandine giocano un ruolo cruciale (16). Anomalie in difetto o in eccesso di tale risposta sono responsabili delle differenze individuali in termini di suscettibilità all'infezione intrauterina, invasione microbica del compartimento fetale, predisposizione al PPT, tipo e gravità delle manifestazioni cliniche e del danno feto-neonatale (18).

E' stato ipotizzato che l'inizio del travaglio pretermine può essere considerato un meccanismo di difesa da parte dell'organismo materno (con l'intento di eliminare i tessuti sede di infezione/infiammazione, quali membrane, decidua e/o feto) o da parte del feto (che cerca di sopravvivere ad un ambiente intrauterino ostile).

Altri fattori coinvolti nell'eziopatogenesi del PPT sono (16):

- anomala reazione di rigetto della gravidanza intesa come allotrapianto: anomalie del riconoscimento e adattamento materno nei confronti di antigeni fetali;
- fenomeni di tipo allergico: anomalie della risposta immunitaria nei confronti di allergeni non ancora definiti che, mediante la produzione di IgE e l'attiva-

zione dei mastociti, determinano una risposta infiammatoria nei confronti delle cellule miometriali;

- anomalie della continenza cervicale: congenite (alterato rapporto fra componente muscolare e connettivale o della fusione dei dotti Mulleriani), traumatiche (conizzazione, ripetute dilatazioni) o di natura infettiva (dimostrata nel 50% di donne con insufficienza cervicale acuta);
- disordini ormonali: la riduzione dei livelli o della funzionalità del progesterone è correlata con l'inizio del travaglio di parto;
- ischemia utero-placentare: mancata trasformazione fisiologica del segmento miometriale delle arterie spirali, aterosi, trombosi, rappresentano il reperto patologico di più frequente riscontro in caso di PPT in assenza di lesioni infiammatorie;
- iperdistensione uterina: polidramnios e gemellarità possono determinare PPT mediante i già citati meccanismi infiammatorio e ischemico;
- stress e gravidanza: il corticotropin-releasing factor (CRF) placentare sembra giocare un ruolo importante nel determinismo del PPT in caso di stress materno di qualsiasi natura.

Volendo schematizzare, il PPT precoce spontaneo (< 32 settimane) è più frequentemente associato a un'etiologia infettiva e a debolezza del tessuto cervicale, condizioni che determinano l'attivazione dei processi infiammatori. I meccanismi patogenetici più spesso implicati nel determinismo del PPT tardivo spontaneo (32-37 settimane) sono quelli legati all'aumento prematuro delle concentrazioni di CRF, come avviene nell'iperdistensione uterina e nello stress materno e fetale.

## FATTORI DI RISCHIO

Solo il 50% dei casi di PPT avviene in gravide in cui è possibile identificare dei fattori di rischio. Essi sono numerosi e spesso i meccanismi patogenetici sono poco conosciuti. I fattori di rischio per PPT possono essere distinti in quattro gruppi:

- Fattori anamnestici pregressi:
  - o pregresso PPT e/o PPRM
  - o pregresso aborto tardivo (nel 2° trimestre)
  - o intervallo < 6 mesi con una precedente gravidanza.
- Fattori anamnestici attuali:
  - o procreazione medicalmente assistita
  - o iperdistensione uterina (gemellarità o poliamnios)
  - o malformazioni uterine o miomi uterini
  - o diabete preesistente o gravidico
  - o ipertensione in gravidanza
  - o placenta previa
  - o metrorragie nel 1° o 2° trimestre
  - o interventi chirurgici addominali nel 3° trimestre.
- Fattori anamnestici psicosociali:
  - o estremi dell'età fertile
  - o basso livello socio-economico

- o scarsi o assenti controlli in gravidanza
  - o fumo di sigaretta
  - o lavoro pesante o stressante
  - o razza nera
  - o basso indice di massa corporea prima della gravidanza (BMI < 20)
  - o ridotto o eccessivo incremento ponderale.
- Fattori non anamnestici:
- o canale cervicale corto
  - o infezioni sistemiche o regionali
  - o danno corio-deciduale (riscontro nel tampone cervico-vaginale di sostanze derivanti dall'interfaccia corio-deciduale).

Un precedente PPT o un pregresso aborto tardivo rappresentano i più importanti fattori di rischio per il ripetersi dell'evento. E' stato dimostrato un rischio di ricorrenza di PPT del 15-18% e del 27-32%, rispettivamente dopo uno o due precedenti PPT (19). Il rischio è inversamente proporzionale all'epoca di gestazione in cui tali eventi si sono verificati nella precedente gravidanza.

I tentativi di ideare dei sistemi a punti (risk scoring system) in grado di classificare il rischio di PPT in basso, medio e alto mediante la valutazione della presenza e associazione di fattori di rischio si sono dimostrati poco utili nella predizione di PPT in quanto correlati a bassi tassi di sensibilità e valore predittivo positivo (VPP), rispettivamente del 20% e 23% (20).

## DIAGNOSI

La presenza di segni e/o sintomi di PPT rappresenta la prima causa ostetrica di ricovero; d'altro canto è dimostrato che fino al 75% delle gravide ricoverate per tale ragione partorisce a termine senz'alcuna terapia. Le conseguenze di una errata diagnosi sono quindi: da una parte lo spreco inutile di risorse legate a ospedalizzazione e trattamento di pazienti con "falso" travaglio pretermine; dall'altra il rischio di non riconoscere i casi realmente meritevoli di trattamento immediato o trasferimento in utero in Centri con competenze neonatologiche.

L'approccio diagnostico al PPT si avvale della valutazione anamnestica e clinica, di elementi strumentali e di test bioumorali.

### DIAGNOSI CLINICA

I criteri diagnostici di tipo clinico di PPT prevedono la presenza documentata di contrazioni uterine dolorose e regolari (4 in 20 minuti o 8 in 60 minuti, della durata di almeno 30 secondi) associate a dilatazione cervicale  $\geq 2$  cm e/o collo raccorciato  $\geq 80\%$  e/o evidenza di modificazioni cervicali progressive (dilatazione, raccorciamento) e/o PPRM (21).

La valutazione clinica ha un ruolo limitato, almeno nella diagnosi precoce di PPT, essendo caratterizzata da una sensibilità del 25-30% (22). Ciò è dovuto al lungo stadio preclinico che precede il manifestarsi del travaglio pretermine o della PPRM, durante il quale sono presenti alterazioni non evidenziabili con i suddetti criteri (23).

## **VALUTAZIONE CERVICALE CON ECOGRAFIA TRANSVAGINALE (ETV)**

Il rischio di PPT spontaneo aumenta con il ridursi della lunghezza della cervice uterina (23). L'ETV, grazie alla possibilità di misurare la lunghezza del canale cervicale e di individuare le modificazioni iniziali della cervice uterina non valutabili con l'esame digitale, quali dilatazione dell'orificio uterino interno (OUI) e riduzione della lunghezza cervicale, rappresenta di fatto un buon predittore di PPT. Si tratta di una tecnica priva di rischi materni e fetali, semplice, standardizzata, riproducibile, poco costosa, ben accettata dalla paziente, che consente di ottenere immagini della cervice uterina di qualità elevata e una valutazione dinamica del canale cervicale e della dilatazione dell'OUI ed infine, al contrario della valutazione digitale, è gravata da un rischio quasi assente di trasportare microrganismi nel canale cervicale (24, 25).

La lunghezza residua (funzionale) del canale cervicale misurata dopo le 15 settimane di gravidanza (26) rappresenta il parametro predittivo di PPT più accurato e riproducibile (27). Il funneling (imbutizzazione del canale cervicale conseguente a dilatazione dell'OUI), la cui misurazione è difficilmente riproducibile, non si è dimostrato più affidabile della lunghezza del canale cervicale come predittore indipendente di PPT (28).

Una lunghezza cervicale  $\leq 25$  mm e  $\leq 22$  mm nel 2° trimestre è associata ad un aumento del rischio di PPT  $< 35$  settimane rispettivamente di 6 e 10 volte (23). Accuratezza della metodica e cut-off (lunghezza cervicale in grado di identificare la popolazione a maggior rischio di PPT imminente) dipendono dalla prevalenza della condizione nella popolazione (a basso o alto rischio anamnestico o attuale), dall'epoca di gestazione e dalla presenza o meno di segni e/o sintomi di PPT. Una lunghezza cervicale  $< 15$  mm nel 2° trimestre in gravide non selezionate è associata ad un aumento sensibile del tasso di PPT  $< 32$  settimane (29, 30). In gravide con fattori di rischio, quali pregresso PPT o gemellarità, il tasso di PPT per la stessa lunghezza cervicale è doppio rispetto alla popolazione non selezionata (31, 32).

L'ETV è caratterizzata da un basso VPP, cioè la previsione di 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. È dimostrato che in presenza di una cervicometria  $> 15$  mm e  $> 25$  mm, rispettivamente in gravide asintomatiche e con segni e/o sintomi di PPT, il rischio di PPT entro 1 settimana è di circa 1% (29, 33). Ciò sottolinea l'utilità dell'ETV nell'individuare le gravide con un basso rischio di PPT imminente, per le quali è possibile evitare ospedalizzazione e terapie non necessarie.

A causa dell'elevato tasso di falsi positivi, la valutazione del canale cervicale con ETV non viene raccomandata come test di screening per PPT nel 2° trimestre nella popolazione ostetrica generale. Essa è invece giustificata in due condizioni: come test di screening nel 2° trimestre in gravide asintomatiche con un rischio documentato per PPT; in gestanti con segni e/o sintomi di PPT. La positività dell'esame (lunghezza cervicale funzionale  $\leq 30$  mm) indirizza per l'esecuzione dei test ancillari descritti di seguito, al fine di individuare i casi a maggior rischio di PPT su cui concentrare le attenzioni diagnostiche e terapeutiche e attuare quei provvedimenti volti a migliorare la sicurezza materno-fetale. Viceversa, una cervicometria normale ( $> 30$  mm) consente di escludere un rischio imminente di PPT, di ridurre il numero di ricoveri e i costi complessivi legati alla minaccia di PPT e di ottimizzare l'assistenza e le risorse economiche indirizzando le pazienti verso controlli seriati ambulatoriali (34).

## **FIBRONECTINA FETALE (fFN)**

Si tratta di una glicoproteina della matrice extracellulare prodotta dal corion con ruolo di collante fra le membrane amnio-coriali e la decidua e presente nel liquido amniotico, nel tessuto placentare e nelle decidua basale. Ricontrata normalmente nelle secrezioni cervico-vaginali a epoche gestazionali < 20 settimane, quando non si è ancora verificata la completa fusione fra membrane e decidua, e presso il termine, quando iniziano i fenomeni di disgiunzione di tale interfaccia, la sua identificazione fra 22 e 35 settimane (cut-off 50 ng/ml) è considerata un marker di danno della giunzione corio-deciduale, evento fortemente associato allo scatenamento del PPT spontaneo. La ricerca di fFN nelle secrezioni cervico-vaginali a 22-34 settimane in gravide a rischio anamnestico o con segni e/o sintomi di PPT rappresenta un test semplice e valido per la predizione del PPT e della PPRM (35, 36).

Analogamente all'ETV, il test alla fFN è caratterizzato da un basso VPP (20% partorirà entro 1-2 settimane in caso di test positivo) e da un alto VPN (< 1% partorirà entro 1-2 settimane se il test è negativo) e rappresenta un valido complemento alla cervicometria migliorandone la predittività di PPT (34, 37). In donne con minaccia di PPT è stato proposto un approccio combinato (34) mediante misurazione del canale cervicale con ETV e successivo test alla fFN in caso di lunghezza cervicale < 30 mm al fine di aumentare la predittività di PPT dell'ETV (da 7% entro 48 ore e 11% entro 7 giorni a, rispettivamente, 26% e 45%). Altri autori (38, 39) consigliano di restringere l'esecuzione del test alla fFN alle gravide sintomatiche con cervicometria compresa fra 20 mm e 30 mm, cioè a quelle situazioni intermedie in cui è particolarmente utile discriminare i casi a minore rischio di PPT da quelli a maggior rischio da sottoporre a management attivo (terapia farmacologica, trasporto in utero).

## **RICERCA DI ALTRI MARKERS NEI LIQUIDI BIOLOGICI MATERNI**

Fra i test non invasivi, i markers aspecifici di flogosi su sangue materno, quali leucociti e proteina C reattiva (PCR), hanno dimostrato un'affidabilità limitata nella predizione di infezione endoamniotica, soprattutto nelle gravide senza segni di corioamnionite clinica (40, 41). Inoltre, la somministrazione materna di corticosteroidi per l'induzione della maturazione polmonare fetale nelle pazienti con minaccia di PPT determina una leucocitosi transitoria che riduce ulteriormente il ruolo diagnostico della conta leucocitaria nel sangue materno (42).

Altri test non invasivi che consentono di valutare la concentrazione nel secreto cervico-vaginale di fattori coinvolti nella risposta infiammatoria (IL-6, IL-8, pro-MMP9) sembrano promettenti nella previsione di PPT, soprattutto se associati ad altre metodiche, quali ETV e fFN, ma sono ancora confinati alla ricerca o attendono conferme per un'applicazione su larga scala nella pratica clinica (43, 44).

Analogamente a quanto descritto per la fFN, il riscontro nel secreto cervico-vaginale di gravide con minaccia di PPT a membrane integre dell'isoforma fosforilata dell'insulin-like growth factor binding protein-1 (phIGFBP-1), sostanza di origine deciduale, è correlato ad un aumento del rischio di PPT. Il test, sebbene necessiti di ulteriore validazione da parte di studi clinici controllati, è caratterizzato da un costo competitivo e un elevato VPN e risulta particolarmente valido nell'escludere il PPT, soprattutto se utilizzato come metodo ancillare in caso di canale cervicale corto con ETV e/o test alla fFN positivo (45).

## **RICERCA COLTURALE DI MICROORGANISMI A LIVELLO GENITO-URINARIO**

La batteriuria asintomatica ha una prevalenza del 2-10% in gravidanza, è possibile causa di pielonefrite ed è associata ad un aumento del rischio di PPT. E' dimostrato che lo screening per batteriuria asintomatica e il suo trattamento, in caso di urinocoltura con conta > 100.000 batteri/ml, riduce l'incidenza di pielonefrite e basso peso alla nascita ma non di PPT, sebbene non esistano studi di buona qualità sull'argomento (46). Sembra ragionevole effettuare una prima urinocoltura già alla prima visita (47).

Esiste una forte evidenza scientifica che supporta la correlazione fra vaginosi batterica (BV), termine con il quale si definisce un cambiamento dell'ecosistema vaginale e PPT spontaneo. La ricerca di tale condizione rappresenta l'unico marker infettivologico che può essere utilizzato con funzione di predittore di PPT nella popolazione di gravide non selezionate. E' stato dimostrato che in presenza di tampone positivo per BV il rischio di PPT aumentava di più del doppio e che tale rischio era inversamente proporzionale all'epoca di gestazione (a 20 e a 16 settimane rispettivamente 4 volte e 7 volte maggiore) (48). La terapia antibiotica è in grado di eradicare la BV ed è associata a riduzione dell'incidenza del PPT e di basso peso nei nati pretermine (49). Ne consegue che l'esecuzione routinaria del tampone cervico-vaginale per la ricerca di BV (ricerca di informazioni su presenza o assenza di Lattobacilli, tipo di germi presenti e loro quantità, relativo antibiogramma) è raccomandata in tutte le donne in gravidanza prima di 16 settimane (50, 51).

La dimostrata associazione fra *Neisseria gonorrhoeae* e prematurità rappresenta un'indicazione forte alla ricerca di tale battere nel 2° trimestre nelle secrezioni endocervicali di gravide appartenenti a popolazioni a rischio per provenienza geografica o abitudini sessuali (52).

La presenza di *Trichomonas vaginalis* nelle secrezioni cervico-vaginali è associata a un lieve aumento del tasso di PPT e PPRM. La colonizzazione del basso tratto genitale in gravidanza da parte di altre specie microbiche (*Candida albicans*, Streptococco gruppo B, *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*) non è invece associata a susseguente PPT spontaneo (53-56).

Infine, i risultati sulla correlazione fra *Chlamydia trachomatis* e PPT e PPRM sono contraddittori, rendendo non univoche le posizioni sulla ricerca routinaria dell'infezione nel 2° trimestre e il suo trattamento (57, 58).

## **PRELIEVO DI LIQUIDO AMNIOTICO**

L'esame colturale del secreto cervicale/vaginale ha una bassa specificità nella predizione di infezione endoamniotica, per la cui diagnosi la coltura del liquido amniotico rappresenta il gold standard, pur avendo il grosso svantaggio di essere un test invasivo (59). In pazienti con minaccia di PPT è stata dimostrata la presenza di batteri nel 13% e nel 34% dei casi, rispettivamente in gravide con membrane integre e con PPRM; queste infezioni sono clinicamente silenti in oltre il 50% dei casi (17).

L'esito della coltura non è disponibile in tempi brevi; sono stati quindi proposti test rapidi e alternativi per la predizione di infezione endoamniotica, quali colorazione di Gram, conta leucocitaria ( $\leq 30$  cellule/mm<sup>3</sup>) e concentrazione di glucosio (< 10 mg/dL) nel liquido amniotico. La positività di almeno uno di essi è associata ad una

sensibilità del 76%, specificità del 60%, VPP del 61% e VPN dell'80% (60); d'altro canto, per nessuno di tali parametri è stata dimostrata una correlazione significativa con le complicanze neonatali. Al contrario in gravide sintomatiche il dosaggio delle interleuchine nel liquido amniotico ha dimostrato una sensibilità e specificità rispettivamente di 83% e 86% per la IL-6 e 91% e 87% per la IL-8 nella predizione di PPT (17). Tuttavia, tali dosaggi sono costosi e non effettuabili routinariamente nella maggior parte dei laboratori clinici.

## **PPROM**

Al contrario che per il PPT, in caso di PPRM l'approccio clinico ha un'elevata accuratezza diagnostica e si basa su: anamnesi positiva per perdite di liquido dai genitali; esame con speculum sterile che consente di oggettivare la presenza di liquido amniotico nel fornice vaginale posteriore ed eseguire il ferning test (crystallizzazione del liquido amniotico) e il test alla nitrazina per la valutazione del pH (pH vaginale normale: 4,5-6,0; pH del liquido amniotico: 7,1-7,3); evidenza di oligoamnios con ecografia addominale (in assenza di malformazioni fetali); positività del test alla fFN (14).

La visita digitale è fortemente sconsigliata in quanto aumenta il rischio di corionamnionite e riduce il periodo di latenza fra rottura delle membrane e travaglio di parto (da 11 giorni a 2 giorni). Ciò è dovuto alle possibilità di alterare il muco cervicale, primo baluardo contro le infezioni ascendenti, e di trasportare germi attraverso il dito esploratore (61). Piuttosto, è preferibile la valutazione del canale cervicale con ETV, grazie al basso rischio di trasportare microorganismi attraverso il canale stesso.

L'anamnesi da sola ha un'accuratezza diagnostica del 90%, che sale al 93% se associata al ferning test e al test alla nitrazina. Quest'ultimo può essere falsamente positivo in presenza di BV, sperma, sangue, antisettici.

## **MANAGEMENT**

L'introduzione sin dall'inizio degli anni '70 della somministrazione materna di steroidi in epoca prenatale e di surfactanti al neonato e i progressi delle cure intensive neonatali hanno portato alla riduzione della mortalità neonatale, soprattutto nei nati di peso < 1.000 grammi. La necessità di cure intensive per i sopravvissuti determina costi sanitari estremamente elevati, quindi ogni sforzo teso a dilazionare il parto, nei casi in cui tale opzione è ragionevole, va incoraggiato al fine di consentire la maturazione e lo sviluppo di organi e sistemi fetali. D'altro canto va considerato che prolungare la gravidanza al fine di promuovere la maturazione fetale può determinare la continua esposizione del feto ad un ambiente intrauterino ostile.

Gli interventi utili a ridurre mortalità e morbilità correlati col PPT possono essere distinti in (22):

- primari: rivolti a tutte le donne, prima o durante la gravidanza, e dedicati a prevenire e ridurre il rischio di PPT;
- secondari: diretti a donne con fattori di rischio noti e finalizzati a eliminare o ridurre il rischio di PPT;
- terziari: trattamento delle donne in cui il processo del PPT è iniziato, al fine di prevenire o dilazionare il parto e migliorare gli outcome neonatali.

## **PREVENZIONE PRIMARIA (DONNE A BASSO RISCHIO)**

L'arma più efficace della prevenzione primaria del PPT è rappresentata da programmi di salute pubblica rivolti a tutte le donne in epoca riproduttiva, sia prima che durante la gravidanza (22, 47). Sebbene non ci siano trial adeguati per trarre evidenze di efficacia, le seguenti misure sembrano associate ad una riduzione del tasso di PPT:

- programmi di educazione sanitaria volti a evitare stili di vita a rischio (comportamenti sessuali a rischio per malattie sessualmente trasmesse, stress psico-fisico)
- programmi di disincentivazione del fumo di sigaretta
- programmi di assistenza in caso di abuso di sostanze tossiche (droghe e alcolici)
- limitazione del numero di gravidanze multiple di elevato ordine (> 2 feti)
- riduzione delle gravidanze agli estremi dell'età fertile (< 17 e > 35 anni)
- intervallo adeguato tra gravidanze successive (> 12 mesi)
- evitare pratiche chirurgiche strumentali intrauterine ripetute (RCU, biopsie endometriali)
- salvaguardia della gestante sul posto di lavoro (riduzione del carico di lavoro in termini di tipologia, postura, monte orario ed orario notturno)
- potenziamento dell'assistenza sanitaria in gravidanza.

Viceversa, le seguenti pratiche non sembrano associate con una riduzione del PPT:

- supplemento nutrizionale in gravidanze a basso rischio (vitamine, acidi grassi polinsaturi omega-3, proteine e calorie)
- cure dentarie
- screening delle gravide a basso rischio (ricerca di infezioni vaginali, ETV, fFN).

## **PREVENZIONE SECONDARIA (DONNE CON FATTORI DI RISCHIO NOTI)**

Le seguenti misure sono efficaci nel ridurre il tasso di PPT (22, 47):

- riduzione del tasso di PPT iatrogeno
- migliorare il controllo metabolico di pazienti diabetiche e ridurre il tasso di obesità
- integrazione dietetica (acidi grassi polinsaturi omega-3)
- correzione chirurgica di anomalie Mulleriane
- screening (ETV, fFN).

Non esistono evidenze circa il beneficio di:

- riduzione dell'attività materna: riposo a letto, astensione dal lavoro, riduzione dell'attività sessuale
- cure prenatali più intensive.

Altre misure, quali antibiotici, progestinici, cerchiaggio cervicale e riposo a letto, dirette a gravide asintomatiche ma con fattori di rischio, verranno trattate più estensivamente nel successivo paragrafo dedicato alla terapia del PPT.

## **TERAPIA (PREVENZIONE TERZIARIA)**

Le evidenze della letteratura suggeriscono che il razionale della terapia non è prolungare il più possibile la durata della gravidanza, ma dilazionare il parto per il tempo necessario ad attuare la profilassi con corticosteroidi e il trasferimento in utero in un centro di 3° livello. Da 40 anni sono utilizzate sostanze ad azione tocolitica nel tentativo di bloccare le contrazioni uterine e recentemente le nuove acquisizioni circa la patogenesi del PPT e della PPRM hanno alimentato un dibattito sul ruolo della terapia antibiotica, del cerchiaggio cervicale e della profilassi con progesterone.

## Corticosteroidi

Nelle gravidanze a rischio di PPT comprese tra 24<sup>+0</sup> e 33<sup>+6</sup> settimane la somministrazione materna di corticosteroidi è efficace nell'induzione della maturità polmonare fetale e nella riduzione della RDS neonatale, con una efficacia massima nei nati tra 48 ore e 7 giorni dalla prima dose (62). E' anche dimostrata una riduzione della mortalità neonatale, di IVH, impiego di surfactante e giorni di ricovero in terapia intensiva neonatale (63). Dopo 34 settimane lo sviluppo polmonare fetale si può ritenere completo e non è dimostrato un miglioramento dell'outcome neonatale dopo trattamento materno con corticosteroidi.

Per quanto riguarda il principio attivo da somministrare, esiste sufficiente consenso circa l'uso del betametazone (*due dosi di 12 mg i.m. distanziate di 24 ore*) e del desametazone (*quattro dosi da 6 mg i.m. ogni 12 ore*). Entrambi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di RDS e IVH; il betametazone è considerato il farmaco di scelta in relazione ad una migliore protezione verso la leucomalacia periventricolare (64). I dosaggi indicati sono validi anche nelle gravidanze multifetali. A livello materno la somministrazione di corticosteroidi può determinare un'iperglicemia transitoria da 12 ore a 5-7 giorni dopo il trattamento che può causare difficoltà nel management in caso di diabete materno.

Dosi prenatali ripetute di corticosteroidi riducono il tasso e la severità di RDS e di morbidità neonatale nella prima settimana di vita neonatale ma sembrano associati alla possibilità di effetti collaterali fetoneonatali e infantili a lungo termine, quali restrizione di crescita intrauterina, soppressione della funzionale surrenalica, maggiore rischio di infezioni, paralisi cerebrale, sebbene i risultati siano contrastanti (65-67). Ciò suggerisce l'opportunità di non praticare cicli ripetuti settimanali e di ulteriori studi per chiarire il problema. La somministrazione di un ulteriore ciclo completo di terapia (*betametazone 12 mg i.m., ripetuto dopo 24 ore*) può essere preso in considerazione in occasione di un nuovo episodio di minaccia di PPT a 28-30 settimane, se sono passate diverse settimane dal primo ciclo (68).

Malgrado non siano state rilevate riduzioni statisticamente significative della RDS per terapie somministrate < 28<sup>a</sup> settimana, nei trial clinici considerati non era rappresentato un numero adeguato di casi al di sotto di tale epoca (69).

## Tocolitici

Le sostanze in grado di antagonizzare l'attività contrattile uterina comprendono: beta-mimetici, calcio antagonisti, solfato di magnesio, inibitori della sintesi delle prostaglandine, donatori di ossido nitrico e antagonisti dell'ossitocina.

Le numerose revisioni sistematiche di recente pubblicazione non sono riuscite a fare chiarezza sull'evidenza del beneficio o non beneficio circa l'uso dei tocolitici (70-76).

I principi attivi utilizzati si sono dimostrati in grado di procrastinare il parto da 48 ore a 7 giorni ma non di diminuire in assoluto l'incidenza del PPT e della mortalità perinatale correlata. Come già argomentato, l'obiettivo principale di queste sostanze è di posticipare il parto per il tempo necessario a instaurare una terapia per la profilassi della RDS e di consentire il trasferimento in utero in Centri di 3° livello ove sia possibile pianificare ed ottimizzare la nascita (77). Quindi, se ne consiglia l'uso da 24<sup>+0</sup> a 33<sup>+6</sup> settimane per un tempo ≤ 48 ore, in associazione alla terapia con corticosteroidi.

In generale, la terapia tocolitica è controindicata in presenza di alcune condizioni materne (corioamnionite, distacco di placenta, preeclampsia, controindicazioni specifiche per ciascun farmaco, condizioni materne che rendono sconsigliabile la prosecuzione della gravidanza) o fetali (morte in utero, cromosomopatie non compatibili con la vita o anomalie morfologiche letali, condizioni fetali che rendono sconsigliabile la prosecuzione della gravidanza, maturità polmonare documentata).

L'impiego di più farmaci contemporaneamente non è raccomandato per l'aumento significativo di eventi avversi materni e fetali (78). Per quanto riguarda il ricorso alla tocolisi senza uso concomitante di corticosteroidi e il ruolo della terapia di mantenimento > 48 ore, tali pratiche non sono supportate da evidenza di efficacia (77, 79); esse possono essere giustificate in casi selezionati di PPT estremamente precoce e in cui compromissione fetale e infezione sono stati esclusi (79).

### *Beta-mimetici*

I beta-mimetici agiscono su molti tessuti per la presenza in tali sedi di recettori beta-1 e beta-2; ne deriva che queste sostanze oltre agli effetti desiderati (inibizione dell'attività contrattile uterina) possono determinare anche effetti indesiderati, sia nella madre che nel feto, fino all'edema polmonare.

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia della somministrazione endovenosa (e.v.) di ritodrina (*dose iniziale di 50-100 µg/min, con incrementi di 50 µg/min ogni 10 minuti fino a cessazione delle contrazioni o sviluppo di effetti collaterali, con un massimo di 350 µg/min*) nel prolungare la gravidanza oltre le 48 ore e fino a 7 giorni, rispetto al placebo o alla condotta di attesa (72, 80). La terapia di mantenimento e.v. > 48 ore non è associata ad un miglioramento degli esiti neonatali (79) e comporta un aumento significativo del rischio di intolleranza ai carboidrati (81). Non è dimostrata neanche l'efficacia della somministrazione orale nella terapia di mantenimento dopo l'evento acuto (82).

Un limite all'uso della ritodrina sono gli effetti collaterali, di cui alcuni potenzialmente letali anche se rari, e le controindicazioni (83):

- effetti collaterali non gravi: nausea, vomito, vampate, sudorazione, tremore, ipocaliemia, iperglicemia, tachicardia, palpitazioni e ipotensione (la posizione in decubito laterale sinistro durante l'infusione minimizza il rischio); ingrandimento delle ghiandole salivari;
- effetti collaterali gravi: edema polmonare, dolore o costrizione al torace, aritmie; leucopenia e agranulocitosi dopo trattamento prolungato; disfunzioni epatiche (inclusi rialzo delle transaminasi ed epatite);
- gli effetti indesiderati feto-neonatali (tachicardia sopraventricolare, iperglicemia fetale, ipoglicemia neonatale, ipocalcemia, ipertrofia o ischemia del miocardio, chetoacidosi e morte fetale) non sembrano supportati da forte evidenza scientifica;
- controindicazioni: cardiopatia materna, eclampsia e preeclampsia grave, infezione intrauterina, morte endouterina fetale, emorragia anteparto, placenta previa, gravidanze gemellari;
- avvertenze: da usare con cautela in caso di cardiopatia sospetta (necessita di consulenza cardiologica), ipertensione, ipertiroidismo, ipocaliemia (rischio particolarmente alto in caso di deplezione di potassio per uso di diuretici), diabete mel-

lito (controllare attentamente la glicemia durante il trattamento endovenoso), preeclampsia moderata (controllare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca che non dovrebbe superare i 140 bpm ed evitare l'idratazione eccessiva);

- l'uso contemporaneo di altri farmaci comporta un aumentato rischio di iperglicemia, ipertensione ed ipocaliemia (corticosteroidi), di ipocaliemia (diuretici), ipotensione acuta (metildopa), riduzione della concentrazione plasmatica di digossina (salbutamolo).

Gli effetti indesiderati della terapia possono essere minimizzati da un'attenta selezione delle pazienti e dalla rigorosa aderenza ai protocolli di trattamento disponibili che prevedono (77):

- infusione in pompa con controllo della velocità di infusione (minima dose efficace) per ridurre il rischio di edema polmonare
- monitoraggio PA e FC ogni 15 minuti
- auscultazione toracica ogni 4 ore
- valutazione oraria della glicemia
- valutazione del bilancio idrico
- valutazione di urea, elettroliti ed ematocrito ogni 24 ore.

#### *Calcio antagonisti*

Questi farmaci interferiscono con l'ingresso di ioni calcio all'interno della cellula; nifedipina e nicardipina possono essere utilizzati come tocolitici grazie all'azione rilassante miometrale analoga ai beta-2 agonisti, sebbene in Italia questo uso non sia registrato (83).

La nifedipina è somministrabile per via orale (20-30 mg, seguiti da 10 mg ogni 4-8 ore, con un massimo di 90 mg al giorno, oppure 10 mg ogni 15 min per 4 volte seguiti da 20-30 mg ogni 6-8 ore). Trials randomizzati hanno dimostrato che la nifedipina è più efficace dei beta-mimetici nel ritardare il parto di 24 e 48 ore e di 1 e 2 settimane e il suo utilizzo è gravato da una minore incidenza di effetti indesiderati materni (ipotensione nella formulazione sublinguale, cefalea, nausea, rossore, tachicardia) e di sospensione della terapia per tale motivo; non sono riportati effetti collaterali fetoneonatali (71, 84). Controindicazioni all'impiego sono: la gravidanza multipla, l'ipotensione materna, l'ipertiroidismo e le cardiopatie, per il rischio di un ulteriore impegno cardiovascolare e quindi di edema polmonare.

Alla luce di quanto esposto, la limitazione più importante all'uso della nifedipina nella terapia della minaccia di PPT è la mancata registrazione del farmaco con questa indicazione.

#### *Solfato di magnesio*

Utilizzato soprattutto negli USA (40 g in 1 litro di soluzione fatta per metà di destrosio al 5% e per metà di soluzione fisiologica: bolo di 4-6 g in 20 minuti, seguiti da 2-4 g/ora), ha azione competitiva con il calcio riducendo il suo passaggio intracellulare e inibisce la contrattilità della muscolatura liscia. E' gravato da effetti avversi materni (edema polmonare, ischemia miocardica, allungamento dell'intervallo QT) e fetali (riduzione dei movimenti respiratori in utero e depressione respiratoria neonatale). E' inefficace nel dilazionare il parto o prevenire il PPT ed è associato a un aumento della mortalità fetoneonatale e infantile (70).

### *Inibitori della sintesi delle prostaglandine*

Questi farmaci bloccano l'attività della ciclo-ossigenasi, enzima responsabile della conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine e presente in due forme: COX-1 (a livello del cuore fetale) e COX-2 (a livello di membrane amniocoriali e miometrio).

Tra le sostanze che possono essere impiegate (indometacina, ketoprofene, sulin-dac, celocoxib), l'indometacina è la più utilizzata ed è in grado di bloccare sia le COX-1 che le COX-2. Il suo uso (50 mg per via rettale o 50-100 mg per via orale, seguiti da 25-50 mg per os ogni 6 ore) è condizionato dagli effetti indesiderati sul compartimento fetale, i più importanti dei quali sono la precoce chiusura del dotto di Botallo e la riduzione del flusso renale con oligoidramnios. Tali effetti si verificano soprattutto dopo la 32<sup>a</sup> settimana e in caso di somministrazione prolungata (> 72 ore) regrediscono dopo 24 ore dall'ultima somministrazione (74, 85). Pertanto la tocolisi con questo tipo di sostanze non deve essere attuata dopo la 32<sup>a</sup> settimana e in caso di riduzione del volume del liquido amniotico. Le controindicazioni materne sono rappresentate da malattie renali o epatiche, ulcera peptica e ipertensione mal controllata. L'indometacina non è considerato un tocolitico di prima scelta; trova indicazione in rari casi in cui altri farmaci più maneggevoli sono controindicati o non disponibili.

### *Donatori di ossido nitrico*

Sono sostanze ad azione miolorassante che agiscono soprattutto su utero, intestino e vasi. L'impiego della nitroglicerina per via trans-dermica (1 cerotto da 10 mg ogni 12 ore) in caso di minaccia di PPT non è al momento supportato da sufficiente evidenza scientifica (75). Sono possibili effetti collaterali sia materni (cefalea, nausea, vomito, tachicardia, ipotensione) che fetali (variazioni di flusso utero-placentare).

### *Antagonisti dell'ossitocina*

Si tratta di sostanze in grado di agire competitivamente con l'ossitocina legandosi ai recettori di membrana. Il farmaco attualmente utilizzato nella pratica clinica è l'atosiban (bolo i.v. da 6,75 mg, seguito da 300 µg/min per 3 ore e poi da 100 µg/min fino a un massimo di 45 ore), indicato dall'AIFA nel trattamento del travaglio pretermine non complicato (83). L'azione tocolitica è sovrapponibile rispetto ai beta-mimetici, con minore incidenza di effetti collaterali materni (73, 83, 86, 87). Sono riportate le seguenti controindicazioni: eclampsia e preeclampsia grave, infezione intrauterina, morte endouterina fetale, emorragia ante-parto, placenta previa, distacco di placenta, IUGR (83). Una rigorosa standardizzazione dei criteri di inclusione per i casi da trattare.

Per quanto riguarda il ricorso all'atosiban nella terapia di mantenimento oltre le 48 ore, le evidenze disponibili non sono in grado di dimostrare un miglioramento degli esiti neonatali (79).

### **Antibiotici**

Le evidenze scientifiche sul ruolo causale dell'infezione/infiammazione nei confronti del PPT spontaneo hanno alimentato il dibattito sul razionale dell'impiego della terapia antibiotica nella minaccia di PPT (88).

Data la dimostrata efficacia della terapia antibiotica eseguita prima di 16-20 setti-

mane nel ridurre il tasso di PPT in gravide asintomatiche con infezione genito-urina-ria, le attuali evidenze raccomandano una politica di screening precoce mediante l'esecuzione di urinocoltura e tampone vaginale in tutte le gravide < 16 settimane (47, 50). In caso di urinocoltura positiva, non sono consigliati i beta-lattamici in quanto determinano la rottura dell'involucro batterico, relativo aumento delle endotossine e conseguente stimolo della risposta infiammatoria materna; piuttosto sono preferibili le cefalosporine di 2<sup>a</sup> generazione a dosi piene, per la loro azione di fagocitosi batterica. Relativamente alla BV, caratterizzata generalmente da sviluppo di germi anaerobi è raccomandato l'uso della clindamicina per os ad alte dosi (300 mg ogni 12 ore per 5 giorni) per la necessità di raggiungere la zona corion-deciduale (22, 51, 89) mentre non è consigliabile l'uso del metronidazolo per la sua inefficacia nei confronti di Ureaplasma u. e Micoplasmii. Nei rari casi di germi Gram negativi sono indicate le cefalosporine di 2<sup>a</sup> generazione per le motivazioni anzidette.

In donne con minaccia di PPT e membrane integre è dimostrato che l'uso aggiuntivo degli antibiotici non modifica la durata della gravidanza, l'incidenza di RDS e di sepsi neonatale (90). E' invece raccomandato il protocollo di terapia per la profilassi dello streptococco di gruppo B (GBS) in tutti i casi in cui il travaglio è iniziato e il parto è improcrastinabile (*penicillina G e.v.*, 5 milioni U, *seguiti da 2,5 milioni U ogni 4 ore fino al parto oppure ampicillina e.v. 2 g, seguiti da 1 g ogni 4 ore; nei soggetti allergici, eritromicina 500 mg e.v. ogni 6 ore*) (91), tranne in caso di tamponi vaginale e rettale negativi per GBS nelle 5 settimane precedenti.

In presenza di PPRM il ricorso alla terapia antibiotica tra 24 e 34 settimane è supportato dall'evidenza di dilazionamento del parto di 2-7 giorni e riduzione della morbilità neonatale. Esistono alcune incertezze sul farmaco da somministrare: l'eritromicina (250 mg per os ogni 6 ore per 10 giorni) sembra il farmaco di scelta mentre l'associazione amoxicillina-acido clavulanico andrebbe evitata per il maggior rischio statisticamente significativo di NEC neonatale (2, 92).

### **Altri interventi**

#### *Riposo a letto*

Il riposo a letto sia domiciliare che in ospedale è una delle pratiche più utilizzate in caso di minaccia di PPT e/o PPRM per una presunta riduzione dell'attività contrattile uterina. L'immobilizzazione che ne consegue è però un fattore di rischio per fenomeni trombo-embolici (93) (1,56% vs 0,08% nei casi con libera mobilizzazione). La revisione dei trial randomizzati disponibili sull'utilità di tale procedura come misura preventiva del PPT in donne ad alto rischio non ha dimostrato l'esistenza di evidenze di efficacia (94).

#### *Idratazione*

Il ricorso all'idratazione ha come razionale quello di incrementare l'afflusso sanguigno uterino e di ridurre la secrezione ipofisaria di ormone antidiuretico e ossitocina. Sebbene i dati disponibili siano limitati, questa pratica non è tra le terapie efficaci e raccomandate in caso di minaccia di PPT (95).

### **Progesterone**

E' nota da tempo l'importanza del progesterone nel mantenimento della gravidan-

za e si sa che la riduzione materna di tale ormone ha un ruolo centrale nel meccanismo iniziale del parto (16). La somministrazione di progestinici nella prevenzione dell'aborto spontaneo e del PPT si basa su tali premesse.

I dati presenti in Letteratura (96-103) indicano che:

- in donne senza segni e/o sintomi di PPT con cervice corta individuata nel 2° trimestre con ETV, l'uso profilattico del progesterone sin dal 2° trimestre è associato a una riduzione significativa di PPT < 34 settimane ma non a un miglioramento dei tassi di mortalità e morbilità perinatale;
- in caso di gravidanza multifetale la somministrazione di progesterone non è associata a riduzione del tasso di PPT < 34 settimane e di mortalità perinatale;
- il ruolo del progesterone in donne con segni e/o sintomi di PPT rimane incerto a causa della dimensione delle casistiche esaminate insufficiente per determinare differenze statisticamente significative in termini di esiti materni o feto-neonatali;
- le informazioni su benefici e potenziali effetti dannosi, soprattutto a lungo termine, della somministrazione profilattica di progesterone in gravide a rischio di PPT sono limitate;
- rimangono incertezze circa la dose ottimale, la via di somministrazione (vaginale o intramuscolare) e l'epoca di gravidanza in cui iniziare il trattamento.

### ***Cerchiaggio cervicale***

Una consuetudine ampiamente diffusa nella pratica clinica, soprattutto in passato, riguarda l'applicazione del cerchiaggio cervicale profilattico in pazienti a rischio anamnestico (pregressi aborti tardivi e PPT). Nonostante la valutazione della letteratura evidenzi incertezze sulle indicazioni, negli ultimi anni è emersa la possibilità di un cerchiaggio con finalità terapeutiche in pazienti con cervice corta all'ETV. La selezione delle pazienti deve comunque tener conto che possono trarre beneficio da tale pratica quelle con insufficienza cervicale in assenza di un'eziopatogenesi di tipo infiammatorio (104).

*Cerchiaggio preventivo:* l'utilizzo del cerchiaggio cervicale è sconsigliato in donne con basso o medio rischio di aborto o di PPT mentre può essere considerata un'opzione solo in pazienti a elevato rischio ( $\geq 3$  aborti tardivi o PPT nel 2° trimestre) (105).

*Cerchiaggio terapeutico:* la valutazione sistematica della lunghezza del canale cervicale nel 2° trimestre con ETV identifica una popolazione di donne ad alto rischio di PPT che potrebbero trarre beneficio dalla pratica in oggetto (106). Il posizionamento del cerchiaggio in pazienti con cervice corta (< 25 mm) ma senza rischio anamnestico non riduce il rischio di prematurità (105-107). Sebbene dall'analisi della letteratura emergano risultati contrastanti (107-109), è possibile raccomandare l'uso del cerchiaggio in donne con gravidanza con feto singolo, cervice corta nel 2° trimestre e storia di aborti spontanei nel 2° trimestre e/o PPT.

*Cerchiaggio d'emergenza:* si esegue su pazienti con dilatazione cervicale e protrusione del sacco amniotico dall'orificio uterino interno. Tale procedura richiede una rigorosa selezione dei casi da trattare: membrane integre, assenza di perdite ematiche, attività contrattile non significativa che scompare con il riposo e/o idratazione, assen-

za di infezione intra-amniotica clinicamente evidente e/o esame colturale del liquido amniotico negativo, condizioni cliniche non modificate dopo osservazione di 12 ore, possibilità di miglioramento della prognosi fetale (tra 20-23 settimane) (110).

In considerazione della possibilità di complicanze con peggioramento degli esiti, è opportuno un monitoraggio ecografico longitudinale dei casi con cervice corta, per una decisione più tempestiva di applicazione di un cerchiaggio terapeutico prima della protrusione del sacco amniotico dall'orificio uterino interno. Il controllo seriato nel tempo consente, nei casi non evolutivi, di evitare i cerchiaggi non necessari.

L'applicazione del cerchiaggio nelle gravidanze gemellari è associata a un significativo aumento di PPT, pertanto se ne sconsiglia attualmente l'uso (107).

## **PARTO**

Negli ultimi anni si è sempre più diffusa l'abitudine di praticare il taglio cesareo (TC) in caso di PPT; in realtà l'assenza attuale di evidenze scientifiche non consente di elaborare raccomandazioni su quale sia il miglior tipo di assistenza al parto (111). In linea di massima esso dovrebbe essere il meno traumatico possibile, evitando travagli e periodi espulsivi troppo prolungati e manovre traumatiche, sia nel parto spontaneo che cesareo. Nonostante non ci sia evidenza scientifica, è buona norma evitare la rottura delle membrane, se non in casi selezionati, specie nel parto podalico per via vaginale, in quanto, oltre all'azione ammortizzante del sacco ovulare, esso favorisce la dilatazione cervicale ed evita il prolasso del funicolo e l'incarceramento della testa fetale.

In assenza di Linee Guida che possano indirizzare il medico verso il "comportamento perfetto", l'atteggiamento più adeguato sembra essere quello di effettuare un completo ed esaustivo counseling multidisciplinare con la coppia (riguardo ai tempi e alle modalità del parto, alle modalità di assistenza perinatale e alla prognosi neonatale), di scegliere insieme la condotta più consona alla situazione specifica e di redigere un consenso informato. Sarebbe auspicabile da parte di Centri dotati di UTIN poter fornire delle statistiche locali sulla sopravvivenza e morbilità neonatale utilizzabili nel counseling con la coppia.

Un corretto counseling dovrebbe tener conto delle seguenti variabili:

- possibili complicanze a breve e lungo termine del neonato prematuro
- epoca gestazionale e relativi tassi di sopravvivenza (meglio ancora se locali)
- eziologia del PPT (spontaneo o iatrogeno)
- presentazione del feto
- morbilità materna a breve e lungo termine relativa al tipo di parto
- anamnesi ostetrica della paziente
- reperto cervicale al momento del travaglio
- combinazione di più fattori

## **POSSIBILI COMPLICANZE FETO-NEONATALI**

Il feto pretermine è tanto più fragile quanto più precoce è l'epoca gestazionale e quindi è più soggetto a insulti di natura infettiva, ipossica e meccanica. Ciò lo espone maggiormente al rischio emorragico, specie a livello cerebrale. Per tali motivi nel

travaglio pretermine è indicato il monitoraggio intensivo del feto con CTG, anche se spesso di difficile esecuzione (a causa dei movimenti fetali generalmente frequenti), e interpretazione (per la tendenza ad una maggiore frequenza di base ed una ridotta variabilità rispetto al feto a termine).

Nei feti molto piccoli l'intrinseca prematurità e il danno ricevuto durante il parto, sia spontaneo che cesareo, per manovre inadeguate possono comportare il decesso intra o post-partum ed esiti gravi a breve e lungo termine (112, 113).

Sebbene non sia stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di outcome tra i feti nati da TC rispetto a quelli nati da parto spontaneo, in caso di TC è segnalato un tasso ridotto di RDS, convulsioni e mortalità perinatale, a fronte di un minor pH cordonale immediatamente dopo il parto (111). In particolare nelle classi di peso più basso è riportata una percentuale minore di IVH e leucomalacia periventricolare dopo TC (114).

Per quanto riguarda la causa del PPT, è stato osservato che i nati da PPT spontaneo sono a maggiore rischio di paralisi cerebrale (parto a 28-31 settimane) e di sepsi (parto a 32-33 settimane) mentre in caso di PPT di origine iatrogena per indicazione materna o fetale è associato un maggiore rischio di altre complicanze della prematurità (specie di tipo respiratorio e gastrointestinale) (115). Nel counseling è quindi opportuno enfatizzare il concetto che la presenza di fattori aggiuntivi alla sola prematurità, quali la PPRM e la presenza di patologie materno-fetali, può condizionare pesantemente la prognosi fetale (116, 117).

## **POSSIBILI COMPLICANZE MATERNE**

Qualora il PPT avvenga tramite TC, il mancato o ridotto sviluppo del segmento uterino inferiore può rendere difficile, se non impossibile, una corretta e meno traumatica estrazione del feto, specie in presentazione non cefalica, tanto più frequente quanto più precoce è l'epoca gestazionale, e in condizioni di emergenza. Ciò comporta spesso la necessità di effettuare incisioni differenti da quella abituale, come quella longitudinale bassa (sull'istmo) o classica (su tutta la parete anteriore) o trasversa sul corpo o a "T invertita" o a "J", quando l'incisione trasversa sul segmento uterino inferiore poco formato sia insufficiente (118). Esse sono associate a una maggiore incidenza di complicanze materne, quali emorragie, emotrasfusioni, infezioni puerperali e isterectomie, se confrontate col TC tipico.

La morbilità materna a lungo termine è rappresentata fondamentalmente dal rischio di deiscenza della peggiorata ferita isterotomica in gravidanze successive; essa è stimata tra il 4-9% in caso di peggiorata isterotomia longitudinale classica, 4-9% per la "T invertita", 1-7% per quella longitudinale bassa e 0,2-1,5% per quella trasversale su segmento uterino inferiore. Per tale motivo le Linee Guida ACOG suggeriscono la prova di travaglio di parto solo dopo peggiorato taglio cesareo con incisione trasversa sul segmento uterino inferiore (119).

## **PRESENTAZIONE CEFALICA**

Per quanto riguarda la presentazione cefalica, non esiste alcuna robusta evidenza scientifica che supporti l'indicazione di effettuare il TC elettivamente nei feti pretermine, anche in epoche gestazionali estremamente basse, fatte salve indicazioni diverse dalla sola prematurità (111, 120, 121).

## PRESENTAZIONE PODALICA

Essa è tanto più frequente quanto più precoce è l'epoca gestazionale. La maggior parte dei dati presenti in letteratura deriva da studi retrospettivi da cui si evince una maggiore mortalità e morbilità perinatale (distacco di placenta, prolasso di cordone, traumi muscolari e viscerali, intrappolamento della testa, asfissia) in caso di parto podalico per via vaginale, rispetto ai pari peso in presentazione cefalica o rispetto al TC, soprattutto in caso di età gestazionale < 32 settimane (122, 123). Relativamente alla possibilità che la parità possa essere un fattore protettivo nei confronti del parto per via vaginale in presentazione podalica vengono riferiti risultati discordanti in letteratura.

In caso di presentazione podalica gli indirizzi attuali possono essere così riassunti:

- età gestazionale compresa tra 22-25 settimane (< 750 gr): la peggiore prognosi fetale e l'elevata morbilità materna da TC indirizzano verso un parto vaginale in presenza di condizioni favorevoli, preferibilmente a membrane intatte per ridurre il traumatismo fetale (124);
- età gestazionale fra 26-32 settimane (750-1.500 gr): seppure la morbilità materna da taglio cesareo rimane elevata, la migliore prognosi fetale indirizza verso il TC, a meno che le condizioni ostetriche e fetali non siano estremamente favorevoli all'espletamento del parto spontaneo;
- età gestazionale > 32 settimane (> 1.500 gr): la prognosi fetale buona e la ridotta morbilità materna da taglio cesareo indirizzano verso il TC, a meno che le condizioni ostetriche e fetali non siano estremamente favorevoli all'espletamento del parto spontaneo, considerando che i neonati in presentazione podalica partoriti presso il termine per via vaginale hanno degli outcome non dissimili dai coetanei in presentazione cefalica (6).

## EPISIOTOMIA

Nell'assistenza al PPT vaginale l'episiotomia routinaria non ha dimostrato di essere utile nel ridurre l'incidenza dell'emorragia intraventricolare, che è una complicanza prevalentemente legata alla prematurità per sé, pertanto è consigliabile effettuarla dietro indicazione specifica (125).

## VENTOSA OSTETRICA

I dati in letteratura sono contrastanti: sebbene il trauma che si può determinare a livello della testa fetale sia un fattore di rischio per emorragia intracranica, uno studio retrospettivo condotto su feti pretermine tra 1.500-2.499 gr non ha confermato quest'ipotesi (126). Il suo utilizzo, quindi, non è raccomandabile in assenza di adeguati studi randomizzati controllati.

## RACCOMANDAZIONI

1. Il più importante fattore di rischio di PPT è rappresentato dalla storia di precedente PPT o pregresso aborto tardivo, la cui ricerca anamnestica deve essere attentamente indagata. **Raccomandazione B (ACOG-B).**
2. L'attuazione di misure di prevenzione primaria e secondaria finalizzate a eliminare o ridurre i fattori di rischio per il PPT va favorita. **Raccomandazione B (ACOG-C).**

3. Non sono raccomandati programmi di screening con ETV e test alla fFN in gravide a basso rischio, né la riduzione dell'attività fisica nelle gravide con fattori di rischio noti. **Raccomandazione D (ACOG-C).**
4. Le metodiche per la diagnosi del PPT sono dotate di basso VPP ed elevato VPN, quindi sono utili per identificare le gravide con basso rischio di PPT imminente, per le quali è possibile evitare ospedalizzazione e terapie non necessarie. Cervicometria con ETV e ricerca della fFN e della pHIGFBP-1 nelle secrezioni cervico-vaginali rappresentano i parametri predittivi più accurati. **Raccomandazione A (ACOG-B).**
5. L'ETV del canale cervicale è giustificata come test di screening a 16-24 settimane in gravide asintomatiche con un rischio documentato per PPT e in gestanti con segni e/o sintomi di PPT. Una cervicometria > 30 mm consente di escludere un rischio imminente di PPT; la lunghezza cervicale funzionale ≤ 30 mm indirizza per l'esecuzione dei test ancillari al fine di aumentare il VPP e individuare i casi a maggiore rischio di PPT. **Raccomandazione A (ACOG-B).**
6. Lo screening della popolazione generale < 16 settimane mediante esecuzione di urinocoltura e tampone cervico-vaginale per la ricerca di BV è raccomandato in quanto il trattamento dei casi positivi è associato a riduzione dell'incidenza di PPT. **Raccomandazione A (ACOG-A).**
7. Sistemi a punti per la valutazione del rischio anamnestico, visita ostetrica e ricerca di marker aspecifici di flogosi su sangue materno hanno un'affidabilità limitata nell'individuare i casi a rischio di PPT imminente; altri test sono confinati alla ricerca. **Raccomandazione D (ACOG-B).**
8. In caso di PPRM la visita digitale è fortemente sconsigliata in quanto aumenta il rischio di corionamnionite e riduce il periodo di latenza fra rottura delle membrane e travaglio di parto. **Raccomandazione E (ACOG-A).**
9. Il rationale della terapia del PPT non è prolungare il più possibile la durata della gravidanza, ma dilazionare il parto per il tempo necessario ad attuare la profilassi della RDS con corticosteroidi e il trasferimento in utero in un Centro di 3° livello. **Raccomandazione A (ACOG-A).**
10. Nelle gravidanze a rischio di PPT comprese tra 24 e 34 settimane la somministrazione materna di corticosteroidi è efficace nell'induzione della maturità polmonare fetale, con una efficacia massima nei nati tra 48 ore e 7 giorni dalla prima dose, e nel ridurre mortalità e morbilità perinatale. Il betametasona è considerato il farmaco di scelta (2 dosi i.m. da 12 mg a 24 ore di distanza); in casi particolari può essere considerata la somministrazione di un ulteriore ciclo completo di terapia. **Raccomandazione A (ACOG-A).**
11. La tocolisi farmacologica è in grado di procrastinare il parto di 2-7 giorni ma non di diminuire l'incidenza del PPT e la mortalità perinatale. Se ne consiglia l'uso da 24 a 34 settimane per ≤ 48 ore, in associazione alla terapia con corticosteroidi. Atosiban e nifedipina sono considerati tocolitici di prima scelta, sebbene quest'ultima molecola non sia registrata in Italia per questa indicazione; ritodrina e indometacina sono gravati da pericolosi effetti collaterali. **Raccomandazione A (ACOG-A).**
12. L'impegno di più farmaci tocolitici contemporaneamente e la tocolisi di mantenimento > 48 ore non sono raccomandate. L'impiego della nitroglicerina non è supportato da sufficiente evidenza scientifica; il solfato di magnesio non è raccomandato nella terapia del PPT. **Raccomandazione D (ACOG-A).**

13. Il ricorso alla terapia antibiotica è raccomandato tra 24 e 34 settimane in caso di PPRM per la possibilità di posticipare il parto di 2-7 giorni e ridurre la morbilità neonatale. A membrane integre gli antibiotici non sono consigliati e vanno riservati solo in caso di batteriuria asintomatica > 100.000 batteri/ml o di BV in gravide asintomatiche < 16 settimane oppure per la profilassi GBS nelle donne in cui il parto è imminente, tranne in presenza di tamponi negativi nelle 5 settimane precedenti. **Raccomandazione A (ACOG-A).**
14. Riposo a letto e idratazione non sono tra le terapie efficaci e raccomandate in caso di minaccia di PPT perchè non migliorano gli esiti neonatali. **Raccomandazione C (ACOG-B).**
15. L'uso profilattico del progesterone in donne senza segni e/o sintomi di PPT con cervice corta nel 2° trimestre è associato a una riduzione significativa di PPT ma non a un miglioramento dei tassi di mortalità e morbilità perinatale. **Raccomandazione A (ACOG-A).**
16. Pur con i limiti della contraddittorietà dei dati disponibili, il ricorso al cerchiaggio cervicale può essere considerato in caso di gravidanza monofetale a elevato rischio di PPT ( $\geq 3$  aborti tardivi o PPT nel 2° trimestre;  $\geq 1$  pregresso aborto tardivo o PPT associato a canale cervicale  $\leq 25$  mm a 14-24 settimane), in assenza di infezione/infiammazione. **Raccomandazione B (ACOG-A).**
17. Nelle gravidanze gemellari si sconsiglia il ricorso al cerchiaggio cervicale per il significativo aumento di PPT. **Raccomandazione E (ACOG-A).**
18. Per quanto riguarda l'assistenza al parto, è buona norma evitare travagli e periodi espulsivi troppo prolungati, manovre traumatiche e la rottura delle membrane ed effettuare un completo ed esaustivo counseling con la coppia per scegliere insieme la condotta più consona alla situazione specifica, tenendo conto di fattori quali: l'epoca gestazionale, la presentazione fetale, il reperto cervicale, possibili complicanze materne e fetali. **Raccomandazione B (ACOG-C).**
19. In caso di parto vaginale è consigliabile effettuare l'episiotomia dietro indicazione specifica. **Raccomandazione C (ACOG-B).**
20. Il ricorso alla ventosa ostetrica non è raccomandabile. **Raccomandazione D (ACOG-C).**
21. In caso di presentazione cefalica, non esistono evidenze che supportino la necessità di effettuare il TC, a meno che non sussistano indicazioni diverse dalla sola prematurità. **Raccomandazione D (ACOG-A).**
22. Se la presentazione è podalica l'indirizzo è quello di eseguire il TC per età gestazionali > 26 settimane, a meno che le condizioni ostetriche e fetali non siano estremamente favorevoli all'espletamento del parto spontaneo. **Raccomandazione B (ACOG-C).**

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization WHO: recommended definition, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1977; 56: 247-253. Livello VI (ACOG III).
2. Mercer B e coll. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on

- subsequent obstetric outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999; 181: 1216-1221. Livello V (ACOG II-3).
3. Challis J e coll. Understanding preterm labor. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 2001; 943: 225-234. Livello VI (ACOG III).
  4. Hamilton B e coll. Births: preliminary data for 2005. Health E-Stats. Hyattsville, MD, 2006. <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths05/prelimbirths05.htm>. (accessed July 15, 2007). Livello V (AGOG II-3).
  5. Slattery M e coll. Preterm delivery. *Lancet*, 2002; 360: 1489-97. Livello VI (ACOG III).
  6. Goldenberg R. The management of preterm labor. *Obstet. Gynecol.*, 2002; 100: 1020-1037. Livello VI (ACOG III).
  7. Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2005. Quarta edizione, Aprile 2008. Livello V (AGOG II-3).
  8. Langhoff-Roos J e coll. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ*, 2006; 332: 937-939. Livello III (ACOG II-2).
  9. Craig E e coll. Socioeconomic status and preterm birth: New Zealand trends, 1980 to 1999. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.*, 2002; 86: F142-146. Livello IV (ACOG II-2).
  10. Ananth C e coll. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet. Gynecol.*, 2005; 105: 1084-1091. Livello IV (ACOG II-2).
  11. Smulian J e coll. Twin deliveries in the United States over three decades: an age-period cohort analysis. *Obstet. Gynecol.*, 2004; 104: 278-285. Livello III (ACOG II-2).
  12. Buitendijk S e coll. Indicators of fetal and infant health outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2003; 111: S66-77. Livello V (ACOG II-3).
  13. López Bernal A e coll. Preterm labour. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2000; 14: 133-153. Livello VI (ACOG III).
  14. Mercer B. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet. Gynecol.*, 2003; 101: 178-193. Livello VI (ACOG III).
  15. Mikkola K e coll. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics*, 2005; 116: 1391-1400. Livello III (ACOG II-2).
  16. Romero R e coll. The preterm parturition syndrome. *BJOG*, 2006; 113 (Suppl. 3): 17-42. Livello I (ACOG I).
  17. Goncalves L e coll. Intrauterine infection and prematurity. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.*, 2002; 8: 3-13. Livello VI (ACOG III).
  18. Romero R e coll. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004; 190: 1509-1519. Livello VI (ACOG III).
  19. Goldenberg R e coll. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am. Public. Health*, 1998; 88: 233-238. Livello V (ACOG II-2).
  20. Honest H e coll. The accuracy of risk scores in predicting preterm birth - A systematic review. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2004; 24: 343-359. Livello I (ACOG I).
  21. AAP & ACOG. Guidelines for Perinatal Care, 4 edition, 1997; 100. Livello VI (ACOG III).
  22. Iams J e coll. Primary, secondary and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*, 2008; 371: 164-175. Livello VI (AGOG III).
  23. Iams J e coll. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 567-572. Livello III (ACOG II-2).
  24. To M e coll. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2001; 17: 217-219. Livello II (ACOG II-1).
  25. Krebs-Jimenez J e coll. The microbiological effects of endovaginal sonographic assessment of cervical length. *J. Ultrasound Med.*, 2002; 21: 727-729. Livello III (ACOG II-2).
  26. Conoscenti G e coll. Does cervical length at 13-15 weeks' gestation predict preterm delivery in an unselected population? *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2003; 21: 128-134. Livello III (ACOG II-2).
  27. Burger M e coll. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1997; 9: 188-193. Livello III (ACOG II-2).
  28. Berghella V e coll. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet. Gynecol.*, 2007; 109: 863-869. Livello III (ACOG II-1).
  29. Heath V e coll. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 1998; 12: 312-317. Livello V (ACOG II-3).

30. Hassan S e coll. Patients with an ultrasonographic cervical length  $\leq$  15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 182: 1458-1467. Livello III (ACOG II-2).
31. Souka A e coll. Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Obstet. Gynecol.*, 1999; 94: 450-454. Livello V (ACOG II-3).
32. Owen J e coll. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA*, 2001; 286: 1340-1348. Livello III (ACOG II-2).
33. Tsoi E e coll. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2005; 25: 353-356. Livello IV (ACOG II-2).
34. Gomez R e coll. 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: 350-359. Livello III (ACOG II-2).
35. Honest H e coll. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*, 2002; 325: 301-310. Livello I (ACOG I).
36. Leitich H e coll. Fetal fibronectin. How useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG*, 2003; 110 (Suppl. 20): 66-70. Livello I (ACOG I).
37. Smith V e coll. A systematic review and quality assessment of systematic reviews of fetal fibronectin and transvaginal length for predicting preterm birth. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2007; 133: 134-142. Livello I (ACOG I).
38. Hincz P e coll. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2002; 81: 58-63. Livello III (ACOG II-2).
39. Iams J. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet. Gynecol.*, 2003; 101: 402-412. Livello VI (ACOG III).
40. Krupa F e coll. Predictors of preterm birth. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2006; 94: 5-11. Livello I (ACOG I).
41. Trochez-Martinez R e coll. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm pre-labour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG*, 2007; 114: 796-801. Livello I (ACOG I).
42. Kadanali S e coll. Changes in leukocyte and lymphocyte counts following antenatal betamethasone administration to pregnant women. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 1997; 58: 269-274. Livello III (ACOG II-2).
43. Holst R e coll. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation and preterm delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005; 84: 551-557. Livello V (ACOG II-3).
44. Botsis D e coll. The value of cervical length and plasma proMMP-9 levels for the prediction of preterm delivery in pregnant women presenting with threatened preterm labor. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2005; 128: 108-112. Livello V (ACOG II-3).
45. Paternoster D e coll. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2007; 86: 151-155. Livello III (ACOG II-2).
46. Smaill F e coll. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007; (2): CD000490. Livello III (ACOG II-3).
47. Berghella V. Prevention of preterm birth. In: Berghella V, ed. *Obstetric evidence based guidelines*. London: Informa, 2007; 116-137. Livello VI (ACOG III).
48. Leitich H e coll. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2003; 189: 139-147. Livello III (ACOG II-2).
49. Larsson P e coll. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG*, 2006; 113: 629-37. Livello II (ACOG I).
50. Swadpanich U e coll. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008; (2): CD006178. Livello I (ACOG I).
51. Ugwumadu A e coll. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2003; 361: 983-988. Livello II (ACOG I).
52. Donders G e coll. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight. *Genitourin Med.*, 1993; 69: 98-101. Livello V (ACOG II-3).
53. Cotch M e coll. Epidemiology and outcomes associated with moderate to heavy *Candida* colonization during pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998; 178: 374-380. Livello III (ACOG II-2).
54. Garland S e coll. Is antenatal group B streptococcal carriage a predictor of adverse obstetric outcome? *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 2000; 8: 138-142. Livello IV (ACOG II-2).

55. Carey J e coll. Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991; 164: 728-733. Livello V (ACOG II-3).
56. Cotch M e coll. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex. Transm. Dis.*, 1997; 24: 353-360. Livello III (ACOG II-2).
57. Blas M e coll. Pregnancy outcomes in women infected with *Chlamydia trachomatis*: a population-based cohort study in Washington State. *Sex. Transm. Infect.*, 2007; 83: 314-318. Livello IV (ACOG II-2).
58. Andrews W e coll. Midpregnancy genitourinary tract infection with *Chlamydia trachomatis*: association with subsequent preterm delivery in women with bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194: 493-500. Livello II (ACOG I).
59. Tsatsaris V e coll. Place of amniocentesis in the assessment of preterm labour. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2000; 93: 19-25. Livello I (ACOG II-1).
60. Romero R e coll. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6 and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 169: 839-851. Livello V (ACOG II-3).
61. Alexander J e coll. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 183: 1003-1007. Livello III (ACOG II-1).
62. Sweet D e coll. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J. Perinat. Med.*, 2007; 35: 175-86. Livello VI (ACOG III).
63. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007; (3): CD000065. Livello I (ACOG I).
64. Baud O e coll. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341: 1190-6. Livello IV (ACOG II-2).
65. Crowther C e coll. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007; (3): CD003935. Livello I (ACOG I).
66. Crowther C e coll. Outcomes at 2 years of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 1179-8. Livello II (ACOG I).
67. Wapner R e coll. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 1190-8. Livello II (ACOG I).
68. Guinn D e coll. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 286: 1581-1587. Livello II (ACOG I).
69. Roberts D e coll. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006; (3): CD004454. Livello I (ACOG I).
70. Crowther C e coll. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002; (4): CD001060. Livello I (ACOG I).
71. King J e coll. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; (1): CD002255. Livello I (ACOG I).
72. Anotayanonth S e coll. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004; (4): CD004352. Livello I (ACOG I).
73. Papatsonis D e coll. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005; (3): CD004452. Livello I (ACOG I).
74. King J e coll. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005; (2): CD001992. Livello I (ACOG I).
75. Duckitt K e coll. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002; (3): CD002860. Livello I (ACOG I).
76. Lamont R. A quality assessment tool to evaluate tocolytic studies. *BJOG*, 2006; 113 (Suppl. 3): 96-9. Livello VI (ACOG III).
77. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Green Top Guidelines. Tocolytic drugs for women in preterm labour. No. 1(B). October 2002. [http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Tocolytic\\_Drugs\\_No1\(B\).pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/Tocolytic_Drugs_No1(B).pdf). Livello VI (ACOG III).
78. Giles W e coll. Preterm labour. The present and future of tocolysis. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2007; 21: 857-68. Livello VI (ACOG III).
79. Thornton JG. Maintenance tocolysis. *BJOG*, 2005; 112 (Suppl. 1): 118-21. Livello I (ACOG I).
80. Yaju Y e coll. Effectiveness and safety of ritodrine hydrochloride for the treatment of preterm labour: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2006; 15: 813-22. Livello I (ACOG I).

81. Management of Preterm Labor. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 18. AHRQ Publication No. 01-E020, October 2000. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/pretermsum.htm>. Livello VI (ACOG III).
82. Dodd J e coll. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2006; (1): CD003927. Livello I (ACOG I).
83. Guida all'uso dei farmaci. Sulla base del British National Formulary 5° ed. AIFA Agenzia Italiana del Farmaco Ed. Elsevier Masson Italia. 2008. Livello VI (ACOG III).
84. Gaunekar N e coll. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004; (3): CD004071. Livello II (ACOG I).
85. Räsänen J e coll. Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995; 173: 20-5. Livello II (ACOG II-1).
86. European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2001; 80: 413-22. Livello II (ACOG I).
87. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG*, 2001; 108: 133-42. Livello I (ACOG I).
88. Romero R e coll. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2001; 15 (Suppl. 2): 41-56. Livello VI (ACOG III).
89. Lamont R. Can antibiotics prevent preterm birth-the pro and con debate. *BJOG*, 2005; 112 (Suppl. 1): 67-73. Livello VI (ACOG III).
90. King J e coll. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002; (4): CD000246. Livello I (ACOG I).
91. Schrag S e coll. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm. Rep.*, 2002; 51: 1-22. Livello VI (ACOG III).
92. Kenyon S e coll. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; (2): CD001058. Livello I (ACOG I).
93. Kovacevich G e coll. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 182: 1089-92. Livello IV (ACOG III).
94. Sosa C e coll. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004; (1): CD003581. Livello I (ACOG I).
95. Stan C e coll. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002; (2): CD003096. Livello I (ACOG I).
96. Dodd J e coll. Progesterone for the prevention of preterm birth. A systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 2008; 112: 127-34. Livello I (ACOG I).
97. Borna S e coll. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: A randomized controlled trial. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 2008; 48: 58-63. Livello II (ACOG I).
98. Facchinetti F e coll. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007; 196: 453.e1-4. Livello II (ACOG I).
99. Northen A e coll. Follow-up of children exposed in utero to 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate compared with placebo. *Obstet. Gynecol.*, 2007; 110: 865-72. Livello V (ACOG III).
100. Use of progesterone to reduce preterm birth. ACOG Committee Opinion No. 291. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet. Gynecol.*, 2003; 102: 1115-6. Livello VI (ACOG III).
101. O'Brien J e coll. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2007; 30: 687-96. Livello II (ACOG I).
102. Fonseca E e coll. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N. Engl. J. Med.*, 2007; 357: 462-69. Livello II (ACOG I).
103. DeFranco E e coll. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2007; 30: 697-705. Livello II (ACOG I).
104. Williams M e coll. Cervical length measurement and cervical cerclage to prevent preterm birth. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 2004; 47: 775-783. Livello VI (ACOG III).
105. Drakeley A e coll. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; (1): CD003253. Livello I (ACOG I).

106. To M e coll. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet*, 2004; 363: 1849-53. Livello II (ACOG I).
107. Berghella V e coll. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet. Gynecol.*, 2005; 106: 181-9. Livello I (ACOG I).
108. Althuisius S e coll. Inal 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. Livello II (ACOG I).
109. Rust O e coll. A randomized trial of cerclage versus no cerclage among patients with ultrasonographically detected second-trimester preterm dilatation of the internal os. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2000; 183: 830-5. Livello II (ACOG I).
110. Romero R e coll. The role of cervical cerclage in obstetric practice: can the patient who could benefit from this procedure be identified? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 194: 1-9. Livello VI (ACOG III).
111. Grant A e coll. Elective cesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001; (2): CD000078. Livello I (ACOG I).
112. Kono Y e coll. Developmental characteristics of very low-birthweight infants at 18 months' corrected age according to birthweight. *Pediatr. Int.*, 2008; 50: 23-8. Livello V (ACG II-3).
113. Msall M e coll. The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: regulatory, attention, social and adaptive dimensions. *Semin. Perinatol.*, 2008; 32: 42-50. Livello VI (ACOG III).
114. Deulofeut R e coll. The impact of vaginal delivery in premature infants weighing less than 1,251 grams. *Obstet. Gynecol.*, 2005; 105: 525-531. Livello III (ACOG II-2).
115. Morken N e coll. Outcomes of preterm children according to type of delivery onset: a nationwide population-based study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 2007; 21: 458-464. Livello V (ACOG III).
116. Johanson M e coll. Extreme preterm birth: onset of delivery and its effect on infant survival and morbidity. *Obstet. Gynecol.*, 2008; 111: 42-50. Livello V (ACOG III).
117. Chibber R. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: the controversy over delivery mode continues. *J. Reprod. Med.*, 2002; 47: 925-930. Livello IV (ACOG II-2).
118. Dodd J e coll. Surgical techniques for uterine incision and uterine closure at the time of caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008 Jul 16; (3): CD004732. Livello I (ACOG I).
119. ACOG Practice Bulletin nr. 54: vaginal birth after previous cesarean. *Obstet. Gynecol.*, 2004; 104: 203-212. Livello I (ACOG I).
120. Riskin A e coll. The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. *BJOG*, 2004; 111: 1365-1371. Livello III (ACOG II-2).
121. Drife J. Mode of delivery in the early preterm infant (< 28 weeks). *BJOG*, 2006; 113 (Suppl. 3): 81-85. Livello I (ACOG I).
122. Kayem G e coll. Early preterm breech delivery: is a policy of planned vaginal delivery associated with increased risk of neonatal death? *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2008; 198: 289.e1-6. Livello III (ACOG II-2).
123. Robilio P e coll. Vaginal vs cesarean delivery for preterm breech presentation of singleton infants in California: a population-based study. *J. Reprod. Med.*, 2007; 52: 473-479. Livello III (ACOG II-2).
124. Richmond J e coll. Extremely preterm vaginal breech delivery en caul. *Obstet. Gynecol.*, 2002; 99: 1025-1030. Livello IV (ACOG II-2).
125. The TG. Is routine episiotomy beneficial in the low birth weight delivery? *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1990; 31: 135-40. Livello III (ACOG II-2).
126. Morales R e coll. Vacuum extraction of preterm infants with birth weight of 1.500-2.499 grams. *J. Reprod. Med.*, 1995; 40: 127-130. Livello IV (ACOG II-2).

