

Opinione degli esperti n. 56 (sostituisce la n. 34)

Commissione di garanzia della qualità
Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Terapia glucocorticoide per la maturazione polmonare fetale in caso di minaccia di parto pretermine: indicazioni e posologia

D. Surbek, T. Roos, M. Hodel, R. Pfister, I. Hösli

Con il sostegno della Società svizzera di Neonatologia (SGN)

Riassunto

Le indicazioni per la maturazione polmonare fetale (MPF) tra 24+0 e 33+6 settimane di gravidanza (sdg) sono la minaccia di parto spontaneo pretermine o un parto pretermine indotto per indicazione materna o fetale.

In singoli casi, la MPF può già essere effettuata dalla 23^a+0 sdg, tenendo conto della situazione clinica. Tra la 34^a+0 e la 36^a+6 sdg si raccomanda di eseguire la MPF solo in situazioni di rischio aggiuntivo di sindrome da distress respiratorio.

Se è indicato un parto di emergenza immediato, la MPF non è efficace e, quindi, controindicata. La posologia standard della MPF è di 2 x 12 mg di betametasona, somministrati per via intramuscolare a distanza di 24 ore, (2 x 2 fiale di Celestone-Chronodose®) o 4 x 6 mg di desametasone (desametasone fosfato) i.m. a intervalli di 12 ore. I dati disponibili parlano chiaramente a sfavore di una ripetizione di routine della MPF. In particolari situazioni cliniche, gli autori ritengono che una singola ripetizione della MPF («dose di salvataggio») possa essere giustificata (anche nelle gravidanze gemellari).

Un'altra misura importante è il trasferimento precoce della gestante (prima della 34^a sdg) in un centro perinatale con annessa unità di terapia intensiva neonatale.

Introduzione

Ampi studi randomizzati hanno dimostrato che la profilassi con glucocorticoidi per la maturazione polmonare fetale (MPF), la cosiddetta «induzione della maturazione polmonare», mediante somministrazione materna di glucocorticoidi sintetici non solo riduce della metà la morbidità del neonato **nei confronti della sindrome da distress respiratorio (RDS, respiratory distress syndrome)**, ma abbassa anche l'incidenza di **emorragia cerebrale intraventricolare grave** e di altre complicanze come **l'enterocolite necrotizzante**. Nel complesso, questa terapia fetale **può ridurre la mortalità dei neonati pretermine di circa il 50%**. Secondo questi studi, la somministrazione di glucocorticoidi nel neonato non aumenta l'incidenza di sepsi né il rischio di corioamniosite o sepsi puerperale. [1]

In letteratura sono ora disponibili nuovi dati utili a stabilire la frequenza e la finestra temporale ottimali per eseguire una maturazione polmonare fetale che sia efficace e opportuna. Scopo della presente opinione degli esperti è fornire raccomandazioni, univoche e basate sull'evidenza, per la maturazione polmonare fetale. A questo proposito vengono tenute in considerazione sia la letteratura attuale che le raccomandazioni e le linee guida di altre società specialistiche. [2-4]

Indicazioni per la maturazione polmonare fetale (MPF)

Da 24+0 a 33+6 settimane di gravidanza (sdg)

Minaccia di parto pretermine spontaneo o parto pretermine indotto per indicazione materna o fetale (p. es. grave ritardo della crescita intrauterina dovuto a insufficienza placentare, rottura prematura delle membrane o preeclampsia e sindrome HELLP) **tra la 24^a+0 e la 33^a+6 sdg** con maturità polmonare fetale sconosciuta. [5,6] Questo vale sia per gravidanze singole che per gravidanze multiple. [7]

Da 23+0 a 23+6 settimane di gravidanza

Nei neonati prematuri prima della 24^a sdg, il completamento della maturazione polmonare si traduce in una significativa diminuzione della mortalità neonatale e dei disturbi dello sviluppo neurologico all'età di 18-22 mesi, qualora si effettui la MPF dalla 23^a+0 sdg. [8] In singoli casi, dopo un colloquio esaustivo tra genitori, neonatologi e ostetrici, e tenendo conto della situazione clinica, la MPF può essere eseguita **già dalla 23^a+0 sdg**. [2,4] Nel fare ciò si deve tenere presente anche la raccomandazione «Cure perinatali al limite della vitalità». [9] Una MPF prima della 23^a+0 sdg non ha mostrato alcun vantaggio per il neonato prematuro.

Da 34+0 a 36+6 settimane di gravidanza

Livello di evidenza

Ia

Ia

Ila

Ib

Dopo 34+0 sdg, la morbilità e la mortalità del neonato pretermine tardivo è ancora superiore a quella dei neonati a termine, anche se di poco. [10,11] In questo intervallo di tempo sono particolarmente importanti i rischi di complicanze polmonari dovuti alla prematurità (RDS, eventualmente pneumotorace) e i rischi di infezione neonatale, con il rischio di RDS in continua diminuzione tra 34+0 sdg e 37+0 sdg.

Nell'unico ampio studio multicentrico e randomizzato condotto finora, i neonati pretermine dalla 34^a+0 alla 36^a+6 sdg hanno richiesto un supporto respiratorio significativamente inferiore e hanno avuto meno complicanze polmonari gravi dopo la prima maturazione polmonare eseguita tra la 34^a+0 e la 36^a+5 sdg. [12] Il numero di trattamenti necessari per prevenire un caso con complicanze respiratorie gravi (number needed to treat, NNT) è stato pari a 1:25. Tuttavia, è stato osservato un tasso significativamente più elevato di ipoglicemia neonatale. Il numero di trattamenti necessari per causare un'ipoglicemia in un neonato prematuro (number needed to treat, NNT) è stato pari a 1:11. L'analisi secondaria ha dimostrato la riduzione delle complicanze respiratorie gravi solo in caso di taglio cesareo elettivo programmato, ma non in caso di parto vaginale programmato. Lo studio ha incluso solo donne in gravidanza per le quali era previsto il parto entro sette giorni. Sono state escluse le gestanti con diabete mellito, gravidanza multipla o con taglio cesareo programmato dopo 37+0 sdg. Non è stata utilizzata la tocolisi e il parto non è stato ritardato nemmeno per eventi ostetrici o medici rilevanti. Una meta-analisi comprendente anche lo studio sopra menzionato ha rivelato un inferiore tasso di tachipnea transitoria e RDS grave senza effetti sul tasso di ventilazione meccanica, sul tempo di permanenza in unità di terapia intensiva o sulla mortalità. [13] **Sulla base dei dati disponibili, gli autori raccomandano la maturazione polmonare tra la 34^a+0 e la 36^a+6 sdg solo in presenza di rischio aggiuntivo di sindrome da distress respiratorio:**

- parto previsto entro meno di sette giorni
- nessuna maturazione polmonare precedente
- previsto aumento del rischio respiratorio neonatale (p. es. taglio cesareo elettivo, diabete mellito)

Una maturazione polmonare di routine in caso di minaccia di parto pretermine (contrazioni premature o rottura prematura delle membrane tra la 34^a+0 e la 36^a+6 sdg) non è attualmente raccomandata, né del resto una tocolisi. Il numero di parti pretermine tardivi rappresenta circa il 70% di tutti i parti pretermine. Gli effetti dell'ipoglicemia transitoria e gli effetti a lungo termine di una maturazione polmonare tardiva, in particolare sullo sviluppo neurologico, sono ancora troppo poco noti e potenzialmente dannosi per la salute.

Dopo 37+0 settimane di gravidanza

Uno studio randomizzato su quasi 1000 gestanti per valutare l'efficacia della MPF prima di un taglio cesareo elettivo tra la 37^a e la 39^a sdg ha dimostrato che mediante induzione della maturazione polmonare si può ottenere una significativa riduzione (dimezzamento) delle complicanze polmonari anche fino alla 38^a sdg. [14] La sicurezza a lungo termine per quanto riguarda lo sviluppo cerebrale del bambino rimane troppo poco nota anche in caso di MPF dopo la 37^a sdg. Allo stesso tempo, lo studio ha anche dimostrato che un rinvio del taglio cesareo elettivo alla 39^a sdg ha un effetto identico o addirittura migliore della MPF, per cui, se possibile, una corrispondente programmazione del taglio cesareo dovrebbe essere preferita a una MPF, eventualmente associata a effetti collaterali fetali. In casi particolari, soprattutto se è necessario un taglio cesareo prima di 38+0 sdg, può essere effettuata una MPF.

Controindicazioni della MPF

Se è indicato un parto di emergenza immediato (p. es. CTG patologica, distacco placentare precoce), la MPF è inefficace e quindi controindicata. **Una infezione intra-amniotica grave fulminante** costituisce analogamente una controindicazione. Lievi segni generalizzati di infezione materna non sono una controindicazione assoluta alla MPF, in particolare nella primissima fase della gravidanza (< 26 sdg). In questo caso, è indispensabile una terapia antibiotica ad ampio spettro e devono essere attentamente valutati i vantaggi e gli svantaggi di un parto ritardato con MPF rispetto a un parto immediato.

Un'**infezione extragenitale** con terapia adeguata e un **diabete mellito** ben controllato (**diabete gestazionale o diabete di tipo I o di tipo II preesistente**) della madre non costituiscono **controindicazioni** alla somministrazione di steroidi. In caso di diabete mellito preesistente, è necessario aggiustare la dose di insulina e monitorare attentamente la glicemia durante la MPF.

In caso di preeclampsia tra la 24^a+0 e la 33^a+6 sdg si può eseguire la MPF a condizione che la situazione clinica permetta di rinviare il parto di almeno 12-24 ore. Nella sindrome HELLP, la MPF ha inoltre **un effetto favorevole anche sulla trombocitopenia grave e sull'aumento degli enzimi epatici**, in modo che la somministrazione di betametasona può eventualmente essere indicata anche poco prima del parto e anche dopo il parto. [15] Tuttavia, non è noto se si tratti semplicemente di un «effetto cosmetico» sui valori di laboratorio o se influenzi favorevolmente il decorso della sindrome HELLP.

la

lb

In caso di rottura prematura delle membrane tra la 24^a+0 e la 33^a+6 sdg, la MPF deve essere accompagnata dalla somministrazione di antibiotici (e di solito da una tocolisi) e con infezione intra-amniotica in corso il parto deve essere immediato.

In assenza di rischi aggiuntivi di parto pretermine (p. es. accorciamento della cervice), la gravidanza multipla o un'anamnesi di parto pretermine non costituisce un'indicazione per la maturazione polmonare profilattica.

Posologia della MPF ed effetto sulla CTG

La posologia standard della MPF è di **2 x 12 mg di betametasona, somministrati per via intramuscolare a distanza di 24 ore** (2 x 2 fiale di Celestone-Chronodose®; fiala = 1 ml = 3 mg di betametasona fosfato + 3 mg di betametasona acetato), o **4 x 6 mg di desametasona (desametasona fosfato) i.m. a intervalli di 12 ore**. Non è chiaro se vi sia un vantaggio in favore di uno dei due corticosteroidi. In uno studio, la somministrazione di desametasona ha ridotto significativamente il tasso di emorragie cerebrali intraventricolari e la durata del ricovero in terapia intensiva neonatale rispetto al betametasona. [16] Tuttavia, non esistono studi a lungo termine sulla somministrazione di desametasona. Grazie alla componente betametasona acetato, il betametasona ha un assorbimento più prolungato e un'emivita più lunga. Non vi è alcuna differenza per quanto riguarda i tassi di RDS o la mortalità perinatale.

lb

In caso di controindicazione (molto rara) all'iniezione i.m. (p. es. alto rischio emorragico nella sindrome HELLP con trombocitopenia grave): somministrazione di Celestan® e.v. (2 x 3 fiale da 1 ml con 4 mg di betametasona ciascuna a intervalli di 24 ore; è necessario ordinare all'estero). La somministrazione endovenosa non è stata però valutata nell'ambito di studi, in particolare non vi sono evidenze di una più rapida insorgenza dell'effetto con la somministrazione e.v., anche riducendo l'intervallo di applicazione a 12 o 6 ore. Pertanto, dal punto di vista della medicina basata sull'evidenza, **la somministrazione intramuscolare secondo lo schema precedentemente esposto costituisce lo standard internazionale**. La somministrazione orale è obsoleta. Inoltre, con la somministrazione orale è stato osservato un aumento del tasso di infezioni neonatali. [17]

La piena efficacia della MPF viene raggiunta solo **48 ore dopo l'inizio** (cioè dopo la prima iniezione). Una riduzione della RDS può già essere osservata 24 ore dopo la prima somministrazione di corticosteroidi. Durante la MPF possono verificarsi variazioni transitorie dei movimenti fetali e una diminuzione della variabilità fetale alla CTG. [18,19]

Ripetizione della maturazione polmonare prenatale?

Negli anni Novanta del secolo scorso, vista la sua efficacia, in molte cliniche europee la MPF è stata spesso ripetuta più volte a intervalli di 1-2 settimane. Allora non vi erano evidenze provenienti da studi randomizzati che ne provassero l'efficacia aggiuntiva. Viceversa, sono stati identificati in maniera crescente possibili effetti negativi della somministrazione fetale di glucocorticoidi, in particolare sulla divisione cellulare nel SNC. Nello specifico si trattava principalmente di effetti su proliferazione e differenziazione degli oligodendrociti, che sono responsabili, tra l'altro, della formazione della guaina mielinica che riveste la via piramidale. Ciò è tanto più importante in quanto il picco di divisione cellulare degli oligodendrociti viene raggiunto nel terzo trimestre di gravidanza. Sono stati oltretutto osservati deficit dello sviluppo neurologico anche in diversi modelli animali con somministrazione ripetuta di MPF rispetto a una singola somministrazione. La somministrazione ripetuta in modelli animali causa inoltre una riduzione del peso corporeo e delle dimensioni cerebrali alla nascita, nonché una mielinizzazione neuronale inferiore. In studi sugli animali, sono state registrate nella prole variazioni della pressione arteriosa e della risposta insulinica al glucosio dopo il parto.

la

la

Una rassegna di Cochrane pubblicata nel 2015, che include i risultati di **diversi grandi studi clinici randomizzati** [20-25], ha messo in evidenza, tra le altre cose, un minor rischio di sindrome da distress respiratorio ed enterocolite necrotizzante, ma anche un minor peso corporeo alla nascita. Tuttavia, dopo correzione in base all'età gestazionale, non è stata più osservata alcuna differenza concernente il peso alla nascita. I primi studi a lungo termine non hanno mostrato finora alcuna differenza in termini di sopravvivenza e deficit cognitivi o neurologici. È stato dimostrato che dosi ripetute (≥ 2 trattamenti completi) hanno avuto effetti negativi a lungo termine sulla crescita e sullo sviluppo cognitivo. [26] Pertanto, la somministrazione multipla non è raccomandata. La conclusione di questi studi è che attualmente **i dati disponibili parlano chiaramente a sfavore di una ripetizione di routine della MPF**.

la
 III

Dose di salvataggio

L'effetto ottimale della MPF viene raggiunto dopo 2-7 giorni. [1] Nella pratica clinica quotidiana, è spesso difficile stimare il decorso temporale in caso di minaccia di parto pretermine e solo il 20-40% di queste

gestanti a rischio partorisce nella finestra temporale. [27] A questo scopo possono essere utili la misurazione ecografica della lunghezza cervicale e l'analisi di marcatori biochimici quali l'FFN (fibronectina fetale) e la alfa microglobulina-1 placentare (PAMG-1) (vedere l'opinione degli esperti sulla tocolisi, 2013). [28] Per determinate situazioni cliniche si ipotizza che una singola ripetizione della MPF («dose di salvataggio») possa essere vantaggiosa in caso di peggioramento acuto con nuova minaccia di parto pretermine. In questo caso vengono di nuovo somministrati 1 x 12 mg o 2 x 12 mg di betametasona per via intramuscolare a intervalli di 24 ore. Sebbene vi siano evidenze limitate in proposito, uno studio randomizzato su quasi 500 pazienti ha dimostrato che una seconda MPF, somministrata come «dose di salvataggio» al più tardi entro la 32^a+0 sdg, con un intervallo minimo di 7 giorni dalla prima MPF, migliora l'esito neonatale senza aumentare il rischio a breve termine. [29,30] Secondo uno studio retrospettivo pubblicato di recente, la MPF di salvataggio sarebbe efficace anche nei gemelli. [31]

Gli autori ritengono che in situazioni cliniche particolari (p. es. prima MPF molto precoce, p. es. alla 24^a sdg, con persistenza di minaccia di parto pretermine nei 7 giorni successivi al completamento della maturazione polmonare) **una singola ripetizione della MPF («dose di salvataggio») può essere giustificata (anche nelle gravidanze gemellari).**

Applicazione nella pratica

La MPF con betametasona (o desametasona) va eseguita idealmente **nell'ambito di un ricovero**. In assenza di contrazioni, rottura delle membrane e accorciamento cervicale all'ecografia, in genere non è necessaria una **TOCOLISI** durante la MPF. **Attenzione:** la combinazione di MPF e tocolisi con beta-mimetici in concomitanza con un'infezione comporta un aumentato rischio di edema polmonare.

Se la MPF è indicata in particolare **tra la 23^a+0 e la 24^a+0 sdg**, anche la procedura riguardante il monitoraggio fetale e l'eventuale intervento (taglio cesareo) sulla base di un'indicazione fetale devono essere chiaramente definiti (per iscritto) da parte dell'ostetrico d'intesa con i genitori. Lo stesso vale per il colloquio preliminare con il neonatologo riguardante le cure da prestare al neonato prematuro in caso di nascita (intervento massimo e misure di rianimazione complete rispetto alle cure palliative). La procedura sarà definita in un colloquio interdisciplinare congiunto. A questo proposito si deve tenere conto anche della raccomandazione «Cure perinatali al limite della vitalità». [9]

Un'altra misura importante è il **trasferimento precoce** (prima della 34^a sdg) **della gestante in un centro perinatale** con annessa unità di terapia intensiva neonatale. [32] Molti studi hanno dimostrato che questa misura può ridurre significativamente la morbilità e la mortalità neonatali. La prima dose di MPF dovrebbe essere somministrata già prima del trasferimento.

In linea di principio: **sebbene la maturazione polmonare prenatale sia un uso off-label, gli autori ritengono che in questo caso una spiegazione formale dell'uso off-label sia inadeguata. Ciò è dovuto soprattutto al fatto che i benefici della maturazione polmonare prenatale sono indiscussi e non esistono alternative.**

Criteri di scelta rigorosi per l'indicazione alla MPF

Spesso è clinicamente difficile prevedere in ogni singolo caso l'entità del rischio di parto pretermine. Dati canadesi mostrano che più del 50% delle gestanti sottoposte a un trattamento per la maturazione polmonare ha partorito solo dopo la 35^a sdg. [33] Dati statunitensi mostrano che solo nel 40% dei casi è stata raggiunta la finestra temporale ottimale da 48 ore a 7 giorni dopo la maturazione polmonare. [34] **È quindi importante includere nella valutazione non solo i fattori clinici, ma anche la misurazione della lunghezza cervicale all'ecografia transvaginale ed eventualmente l'analisi di biomarcatori nel secreto vaginale, come la fibronectina fetale o la PAMG-1 (misurazione con Partosure®).**

III

la

Data: 14 gennaio 2019

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
Ia Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi controllati e randomizzati.	A In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
Ib Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	B Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza IIa, IIb, III).
IIa Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.	C Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).
IIb Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	Buona pratica La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.
III Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	<input checked="" type="checkbox"/>
IV Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006)

Bibliografia: disponibile presso gli autori

Conflitti di interesse per tutti gli autori in relazione a questa opinione degli esperti: nessuno

La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.