

Terapia tocolitica e minaccia di parto pretermine: dati preliminari

A. GAROFALO, U. MANGANO, V. RAPISARDA, I. SALEMI, G. SCUDERI, R. POLLICINO

RIASSUNTO: Terapia tocolitica e minaccia di parto pretermine: dati preliminari.

A. GAROFALO, U. MANGANO, V. RAPISARDA, I. SALEMI, G. SCUDERI, R. POLLICINO

Presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Università di Catania, da marzo 2008 a settembre 2009, sono state arruolate 59 donne gravide con età gestazionale compresa tra la 22^a+1 e la 36^a settimana completa, ricoverate con la diagnosi di "algie pelviche-minaccia di parto pretermine", al fine di valutare l'efficacia della terapia tocolitica. Tutte le pazienti sono state valutate ecograficamente e, in base alla presenza del funneling, sono state suddivise in due gruppi: "F" (con funneling), composto da 17 pazienti, e "SF" (senza funneling) composto da 42 pazienti. In entrambi i gruppi tutte le pazienti sono state trattate o con atosiban o con ritodrina o con entrambi i farmaci. La terapia tocolitica si è dimostrata efficace in entrambi i gruppi di pazienti. Nel gruppo F (con funneling), il 64,7% delle pazienti ha partorito a termine e il 35,3% ha partorito pretermine. L'"intervallo ricovero-parto" è stato in media di 10 settimane nelle pazienti che hanno partorito a termine, di 3 giorni nelle pazienti che hanno partorito pretermine. Nel gruppo SF (senza funneling) il 64% delle pazienti ha partorito a termine e il 36%, sebbene i segni clinici necessari per la diagnosi di minaccia di PP fossero assenti, ha partorito pretermine. L'"intervallo ricovero-parto" è stato in media di 9,2 settimane nelle pazienti che hanno partorito a termine e di 21 giorni nelle pazienti che hanno partorito pretermine.

SUMMARY: Tocolysis and threat of preterm labor: preliminary data.

A. GAROFALO, U. MANGANO, V. RAPISARDA, I. SALEMI, G. SCUDERI, R. POLLICINO

From March 2008 to September 2009, at the Obstetrics and Gynecologic Clinic of Catania University, were enrolled 59 pregnant women with gestational age between the 22nd +1 and 36th weeks hospitalized with the diagnosis of "pelvic pain-threat of preterm labor", in order to evaluate the effectiveness of tocolytic therapy. All patients were assessed by ultrasound and, according to the presence of funneling, were divided into two groups: "F" (with funneling), consisting of 17 patients, and "SF" (without funneling) consisting of 42 patients. In both groups all patients were treated with either Atosiban or Ritodrine or with both drugs. Tocolytic therapy has proven effective in both groups of patients. In Group F (with funneling), 64.7% of the patients gave birth a term and 35.3% gave birth preterm. The "range admission-delivery" was on average 10 weeks in patients who gave birth a term, of 3 days in patients who gave birth preterm. In Group SF (no funneling) 64% of patients gave birth at term and 36%, although the clinical signs necessary for the diagnosis of threat of PP were absent, gave birth preterm. The "range admission-delivery" was on average 9.2 weeks in patients who gave birth a term of 21 days in patients who gave birth preterm.

KEY WORDS: Parto Pretermine - Tocolisi - Funneling - β -mimetici - Antagonisti dei recettori dell'ossitocina. Preterm labor - Tocolysis - Funneling - β sympathomimetic - Oxytocin antagonists.

Premessa

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce "pretermine" il parto espletato tra la 22^a e la 37^a settimana completa di gestazione (1).

Lo scopo di questo studio è quello di determinare l'efficacia della terapia tocolitica in tutte le donne ricoverate con la diagnosi di "minaccia di parto pretermine", confrontando l'effetto della terapia nelle donne con e senza funneling. In particolare, si vuole inoltre valutare l'effetto terapeutico della mono e/o politerapia con β -mimetici e inibitori recettoriali dell'ossitocina.

Materiali e metodi

Nello studio, condotto presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele" di Catania da marzo 2008 a settembre 2009, sono state valutate tutte le pazienti con età gestazionale compresa tra 22+1 e 36 settimane complete, ricoverate con la diagnosi di "algie pelviche-minaccia di parto pretermine".

In tutte le pazienti sono stati considerati precedenti PP, precedenti aborti, precedenti ginecologici (DTC, taglio cesareo, polipectomia), il numero di feti, le infezioni vaginali e l'eventuale terapia miorilassante effettuata.

Per la diagnosi di minaccia di parto pretermine sono stati considerati i tracciati tococardiografici e i segni e/o sintomi di travaglio prematuro. Nei tracciati tococardiografici è stata rilevata la presenza di più di quattro contrazioni regolari ogni ora (2). Tra i segni e sintomi di travaglio prematuro sono state considerate la sintomatologia dolorosa o unicamente la sensazione di pesantezza al basso ventre riferite dalla paziente.

Tutte le pazienti sono state studiate ecograficamente. I parametri valutati al fine di diagnosticare l'eventuale presenza di modificazioni cervicali sono stati i seguenti: lunghezza della cervice, ampiezza e lunghezza dell'eventuale *funneling*.

Come da protocollo, la lunghezza cervicale è stata valutata calcolando la distanza tra l'orifizio uterino interno (normalmente localizzato laddove il canale cervicale incontra il polo inferiore delle membrane amniocoriali) e l'orifizio uterino esterno. Si definisce *funneling* la dilatazione dell'orifizio uterino interno (che assume così un aspetto imbutiforme). In presenza di *funneling* l'immagine ecografica del segmento cervico-istmico, che di norma ricorda la lettera "I", è caratterizzata da una configurazione a "Y", che può diventare a "V" e infine ad "U" quando il processo di dilatazione del collo procede ulteriormente (3).

Le pazienti inserite nello studio, sulla base dei rilievi ecografici, sono state suddivise in due gruppi: il gruppo F, comprendente le donne con *funneling*, e il gruppo SF, comprendente le donne senza *funneling*.

Tutte le pazienti sono state trattate farmacologicamente nel tentativo di inibire l'attività contrattile uterina.

Sono stati somministrati i seguenti farmaci: atosiban per via endovenosa (18,6% dei casi), ritodrina cloridrato

(62,7% dei casi) per via endovenosa e/o per os, atosiban e ritodrina cloridrato consecutivamente (18,6% dei casi).

L'atosiban è stato somministrato alle pazienti con età gestazionale compresa tra la 24^a e la 33^a settimana completa. Il farmaco è stato somministrato secondo il protocollo proposto nel 2000 da Romero R. et al (4). La ritodrina è stata somministrata per via endovenosa, secondo il protocollo proposto da Caritis et al. nel 1988 (5), alle pazienti che per l'età gestazionale precoce (< 24^a settimana) o avanzata (>33^a settimana) non potevano essere trattate con atosiban e alle pazienti che riferivano terapia domiciliare per os con β -mimetici.

La terapia per os ha previsto la somministrazione di 1/2 cps da 10 mg ogni 6, 8 o 12 ore.

Alle pazienti con età gestazionale inferiore alla 24^a settimana inizialmente è stata somministrata la ritodrina; successivamente, data la persistenza dei segni e sintomi di travaglio prematuro e visto che l'età gestazionale lo consentiva, è stato somministrato l'atosiban. Analogamente, alle pazienti con età gestazionale compresa tra la 24^a e la 33^a settimana è stato somministrato l'atosiban e successivamente, data la persistenza dei segni e sintomi di travaglio prematuro e vista l'età gestazionale avanzata, è stata somministrata la ritodrina.

In tutte le pazienti, le settimane trascorse dall'inizio della terapia all'espletamento del parto sono state indicate come "intervallo ricovero-parto".

Risultati

Nello studio sono state valutate 59 donne gravide suddivise in due gruppi: il gruppo F (con *funneling*), comprendente in totale 17 casi (29%), e il gruppo SF (senza *funneling*), comprendente in totale 42 casi (71%).

L'età media delle pazienti del gruppo F era di 29 anni. Il 35,3% delle pazienti era primipara, il 64,7% era pluripara. I fattori di rischio individuati nel gruppo F sono indicati nella Tabella 1.

In tutte le pazienti del gruppo F è stata rilevata ecograficamente la lunghezza media della cervice uterina, che era di 35,07 mm, e la lunghezza media del *funneling*, che era di 11,9 mm.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a trattamento farmacologico con tocolitici e in particolare: atosiban (29%), ritodrina (47%), atosiban e ritodrina (24%).

Nel Gruppo F il 64,7% delle pazienti ha partorito a termine, il 35,3% ha partorito pretermine.

Nelle pazienti che hanno partorito a termine (64,7%)

TABELLA 1 - FATTORI DI RISCHIO NEL GRUPPO F

Precedenti PP	Precedenti aborti	Precedenti ginecologici	Infezioni vaginali	Gravidanza multipla
20%	20%	47%	13%	-

l'“intervallo ricovero-parto” è stato in media di 10,3 settimane.

Nella maggior parte delle pazienti del gruppo F che ha partorito a termine (64,7%) la terapia con atosiban e/o ritodrina ha avuto inizio tra la 23^a e la 36^a settimana di gestazione e, nonostante la presenza del *funneling*, il parto è stato posticipato in media di 10 settimane. In particolare in due casi, le pazienti hanno proseguito anche a domicilio la terapia (orale) con β -mimetici e il parto è stato posticipato in un caso dalla 22^a+2 alla 38^a+4 settimana e nell'altro dalla 25^a alla 39^a+3 settimana. Nella maggior parte delle pazienti che ha partorito pretermine (35,3%) l'“intervallo ricovero-parto” è stato \geq 3 giorni; in un caso il suddetto intervallo è stato solo di alcune ore.

Anche se il 35,3% delle pazienti del gruppo F ha partorito pretermine, riteniamo che i risultati ottenuti siano comunque rilevanti, poiché in due casi in seguito al trattamento con ritodrina e/o atosiban il parto è stato posticipato di 3 giorni (consentendo la somministrazione dei corticosteroidi) (6). In un caso il parto è stato posticipato di 14 giorni e in un caso la gravidanza si è protratta di ben 10 settimane, posticipando così il parto dalla 22^a+1 alla 32^a+3 settimana di gestazione.

Nella Tabella 2 è indicata nel dettaglio la percentuale di parti pretermine e di parti a termine in relazione alla terapia effettuata.

L'età media delle donne del gruppo SF era di 30,2 anni. Il 52,4% delle pazienti era primipara, il 47,6% era pluripara. I fattori di rischio individuati nel gruppo SF sono indicati nella Tabella 3.

Nelle pazienti del gruppo SF è stata rilevata la lunghezza della cervice uterina, il cui valore medio era di 41,76 mm.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a trattamento con tocolitici e in particolare: atosiban (14%), ritodrina (69%), atosiban e ritodrina (17%).

Il 64% delle pazienti del gruppo SF ha partorito a termine, il 36% ha partorito pretermine.

Nella maggior parte delle pazienti che hanno parto-

rito a termine l'“intervallo ricovero-parto” è stato in media di 9,2 settimane.

Nella maggior parte delle pazienti del gruppo SF che hanno partorito a termine (64%) la terapia con atosiban e/o ritodrina ha avuto inizio tra la 25^a e la 34^a settimana di gestazione e la gravidanza si è protratta in media di 9 settimane. In particolare, in otto pazienti che hanno proseguito anche a domicilio la terapia (orale) con β -mimetici, le gravidanze si sono concluse in media alla 38^a settimana di gestazione.

In circa la metà delle pazienti che hanno partorito pretermine (36%) l'“intervallo ricovero-parto” è stato \geq 16 settimane, nell'altra metà \leq 5 giorni. Solo in un caso l'“intervallo ricovero-parto” è stato di alcune ore.

Il 36% delle pazienti del Gruppo SF, che non presentava segni clinici manifesti di rischio di PP (*funneling*), ha partorito pretermine nonostante la terapia. Emergono dei dati interessanti se consideriamo che solo in un caso, una paziente alla 34^a settimana, l'intervallo ricovero parto è stato di alcune ore. In tutti gli altri casi, grazie alla terapia, il parto è stato posticipato di almeno 21 giorni.

Nella Tabella 4 è indicata nel dettaglio la percentuale di parti pretermine e di parti a termine in relazione alla terapia effettuata.

Infine, in nessuno dei due gruppi di pazienti la terapia ha determinato reazioni avverse tali (ad esempio tachicardia) da richiederne la sospensione: solo in un caso è stato necessario sospendere la somministrazione ev di ritodrina per la comparsa di una reazione cutanea.

Discussione

Dai dati ottenuti in questo studio, si evince che la terapia tocolitica si è dimostrata efficace sia nelle pazienti del gruppo F (con *funneling*) che nelle pazienti del gruppo SF (senza *funneling*) (Tabb. 3, 4).

In base ai risultati dello studio viene quindi confermata l'efficacia dell'atosiban nell'arrestare e/o rallentare l'attività contrattile uterina precoce (4), ma nel contempo emergono dei dati interessanti relativi all'impiego dei β -mimetici: in entrambi i gruppi (F e SF) infatti, nella maggior parte delle pazienti trattate unicamente con ritodrina (o perché l'età gestazionale non consentiva la somministrazione dell'atosiban o per “continuità” terapeutica con la precedente terapia domiciliare per os con β -mimetici) il parto si è verificato a termine nel 62% dei casi. Inoltre, in entrambi i gruppi, la percentuale di

TABELLA 2 - RISULTATI DELLA TERAPIA TOCOLITICA NEL GRUPPO F

	Parti pretermine	Parti a termine
Ritodrina	38%	62%
Atosiban	40%	60%
Ritodrina e atosiban	25%	75%

TABELLA 3 - FATTORI DI RISCHIO NEL GRUPPO SF

Precedenti PP	Precedenti aborti	Precedenti ginecologici	Infezioni vaginali	Gravidanza multipla
7%	7%	47%	56%	3%

TABELLA 4 - RISULTATI DELLA TERAPIA TOCOLITICA NEL GRUPPO SF.

	Parti pretermine	Parti a termine
Ritodrina	38%	62%
Atosiban	33%	67%
Ritodrina e atosiban	29%	71%

pazienti, trattate in politerapia con atosiban e ritodrina, che ha partorito a termine è stata maggiore rispetto a quella delle pazienti trattate solo con l'uno o con l'altro farmaco (75% delle pazienti del gruppo F e 71% delle pazienti del gruppo SF).

È da sottolineare che nel gruppo SF (pazienti senza *funneling*), nonostante quanto ci si potesse aspettare vista l'assenza dei segni clinici necessari per la diagnosi di minaccia di PP (*funneling*, 4 contrazioni ogni 60' al tracciato cardiocografico) (7), il 36% delle pazienti ha partorito pretermine. L'aver trattato comunque queste pazienti anche in assenza di diagnosi certa di minaccia di PP ha fatto sì che il parto fosse posticipato in media di 21 giorni, riducendo così il rischio delle complicanze neonatali.

Un altro dato che è emerso dallo studio riguarda la terapia di mantenimento con β -mimetici per os: delle 10 pazienti che hanno proseguito la terapia orale a domicilio con ritodrina, tutte hanno partorito a termine.

Bibliografia

1. R.L. Goldenberg, J.F. Culhane, J.D. Iams, R. Romero. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84.
2. G. Pescetto, L. De Cecco, D. Pecorari, N. Ragni. Manuale di ginecologia e ostetricia. Società editrice Universo; vol. 2 cap. 36.
3. I. Pergolini, A. Patella, F. Rech. L'incompetenza cervicale quale fattore di rischio di parto pretermine: ruolo del cerchiaggio cervicale nell'attuale pratica ostetrica. *Riv. It. Ost. Gin.* 2006 - Vol. 12.
4. R. Romero et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1173-83.
5. SN Caritis, R Venkataramanan, MJ Darby, JP Chiao, M Krew. Pharmacokinetics of ritodrine administered intravenously: recommendations for changes in the current regimen. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 162: 429-37.
6. RL Goldenberg. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1020-37.
7. V Berghella. Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth. *BJOG* 2009; 116:182-187.
8. RM Ward, JC Beachy. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG* 2003, Vol 110 (suppl 20), pp.8-16.

Conclusioni

Quanto osservato in questo studio potrebbe costituire uno spunto per rivedere i criteri fino ad ora considerati per la diagnosi di minaccia di PP. Se con una casistica più ampia questi risultati dovessero essere confermati, potrebbe essere utile inserire anche la sola sintomatologia dolorosa soggettiva tra i fattori di rischio di travaglio di PP. Ci rendiamo conto che tutto ciò aumenterebbe forse a dismisura il numero di casi diagnosticati come travaglio di PP, ma crediamo che il vantaggio che potrebbe derivare dalla riduzione delle complicanze neonatali (8) non possa non essere preso in considerazione.

Sicuramente anche i dati relativi alla terapia domiciliare con β -mimetici per os sono ancora pochi. Potrebbe essere utile eseguire ulteriori studi per valutare l'efficacia della suddetta terapia che risulterebbe particolarmente vantaggiosa sia per la paziente (che non dovrebbe essere sottoposta allo stress psicologico e fisico del ricovero presso la struttura ospedaliera), sia per il SSN (poiché i costi relativi alle degenze sarebbero significativamente ridotti), soprattutto alla luce del fatto che sia la somministrazione per os che quella per via endovenosa di β -mimetici non hanno determinato reazioni avverse tali da rendere necessaria la sospensione della terapia.