

Management del parto pretermine

C. FALDUZZI¹, R. GIUCA¹, S. POLIZZI¹, R. IPPOLITO¹, L. LO VALVO², M.R. GALLEA¹,
G. SCUDERI¹, M.E. RIZZO¹, S. CIANCI¹, R. GIORDANO¹, A. CIANCI¹

RIASSUNTO: *Management del parto pretermine.*

C. FALDUZZI, R. GIUCA, S. POLIZZI, R. IPPOLITO, L. LO VALVO, M.R. GALLEA, G. SCUDERI, M.E. RIZZO, S. CIANCI, R. GIORDANO, A. CIANCI

Si definisce parto pretermine l'espletamento del parto prima delle 37 settimane complete di gestazione. Esso costituisce una condizione patologica gravata da un'elevata morbilità e mortalità perinatale, in quanto causa di importanti sequele neuro-motorie a breve e lungo termine nel neonato. Nonostante sia ormai nota l'associazione del parto pretermine con alcuni fattori materni, fetali e legati alla gravidanza in corso, i meccanismi fisiopatologici alla base non sono ancora del tutto chiari, anche se oggi ci si focalizza soprattutto sul ruolo del sistema immunitario. Per la diagnosi, nella pratica clinica, sono diventati determinanti la valutazione della lunghezza cervicale e il dosaggio della fibronectina fetale. Più disomogeneo appare invece l'approccio preventivo e terapeutico, che si avvale del cerchiaggio cervicale e della terapia tocolitica. Questa ha assunto un ruolo determinante in quanto permette di ottenere un ritardo del parto di almeno 24-48 ore, consentendo la somministrazione della terapia corticosteroidica al fine di indurre la maturità polmonare fetale e prevenire la Respiratory Distress Syndrome, nonché di programmare un'adeguata assistenza perinatale con eventuale trasferimento in Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN). Data la valenza che assume il parto pretermine sul benessere materno-fetale e sui costi sanitari, è necessario un costante approfondimento della tematica, al fine di giungere più facilmente ad una diagnosi accurata, corretta e sicura.

SUMMARY: *Management of preterm delivery.*

C. FALDUZZI, R. GIUCA, S. POLIZZI, R. IPPOLITO, L. LO VALVO, M.R. GALLEA, G. SCUDERI, M.E. RIZZO, S. CIANCI, R. GIORDANO, A. CIANCI

Preterm deliveries are those that occur at less than 37 weeks' gestational age. It is a pathologic condition with high perinatal morbidity and mortality, because it causes significant short- and long-term sequelae in the newborn. Although the association of preterm birth with certain maternal factors, fetal factors and pregnancy-related factors is now known, the underlying pathophysiological mechanisms are not yet completely understood; however, today the focus is mainly on the role of the immune system. For diagnosis, in clinical practice, ultrasound evaluation of cervical length and fetal fibronectin assay has become crucial. While, more various is the preventive and therapeutic approach, making use of cervical cerclage and tocolytic therapy. Tocolitics have taken an important role to obtain a delay of delivery of at least 24-48 hours, allowing administration of corticosteroids to induce fetal lung maturity and prevent Respiratory Distress Syndrome; and to plan appropriate perinatal support with possible relocation to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Given the value that assumes the preterm birth on maternal and child health and on health care costs, a constant elaboration of the topic is necessary, in order to arrive at an accurate, correct and safe diagnosis more easily, and avoid unnecessary treatments or treatments without demonstrable benefits.

KEY WORDS: Parto pretermine - Ecografia - Fibronectina fetale - Terapia tocolitica.
Preterm delivery - Ultrasonography - Fetal fibronectin - Tocolitic therapy.

Introduzione

Il parto pretermine costituisce la causa principale di morbilità e mortalità perinatale nei Paesi occidentali (1). La sua incidenza risulta essere del 12-13% negli Stati Uniti e del 5-9% in molti altri Paesi sviluppati (2). In Italia la frequenza del parto pretermine negli ultimi anni si è attestata intorno al 5,5-6%, ovvero su 560.000 nascite più di 30.000 sono pretermine. L'e-

Università degli Studi di Catania
Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Policlinico - Vittorio Emanuele" e Policlinico "G. Rodolico", Catania
¹ Unità Operativa di Ginecologia ed Ostetricia
² Unità Operativa di Broncopolmonologia, Fibrosi Cistica
e Allergologia Pediatrica

ziologia di tale condizione coinvolge numerosi fattori di rischio, tuttavia non è ancora stata raggiunta la piena comprensione degli eventi che inducono al parto pretermine spontaneo, tanto che non si è ottenuta una riduzione sensibile dell'incidenza del parto pretermine. Sebbene la sopravvivenza dei nati pretermine sia aumentata grazie al miglioramento dell'assistenza neonatale, il tasso di prematurità è rimasto invariato negli ultimi 40 anni, probabilmente a causa dell'ampia disomogeneità nei comportamenti preventivi, nei protocolli terapeutici e nella individuazione e valutazione dei fattori di rischio.

Materiali e metodi

È stata effettuata una ricerca bibliografica su PubMed, ricorrendo a parole chiave come: "preterm birth", "preterm labor", "epidemiology and etiology of preterm labor", "cervical sonography", "fetal fibronectin", "tocolitic therapy". Sono stati attenzionati gli studi più significativi, prediligendo i più recenti, e sono stati selezionati gli articoli e le revisioni più rilevanti su epidemiologia, eziologia, clinica, diagnosi e trattamento del parto pretermine.

Discussione

Definizione di parto pretermine

Secondo l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) e la FIGO (Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia) si definisce pretermine il parto che avviene prima della 37^a settimana di gestazione, in presenza di contrazioni di forza e frequenza sufficienti a determinare l'assottigliamento e la dilatazione della cervice uterina (3). Controverso è il limite inferiore dell'epoca gestazionale che definisce il parto pretermine, per il continuo miglioramento della sopravvivenza dei nati di peso ed epoca gestazionale molto bassi; ad ogni modo, le gravidanze che si interrompono prima della 20^a settimana di gestazione sono tradizionalmente definite come aborto spontaneo, mentre quelle che terminano dopo la 20^a settimana si definiscono come parto pretermine: la 20^a e la 37^a settimana completa definiscono, quindi, i limiti temporali del parto pretermine.

Secondo una seconda classificazione, introdotta dall'OMS, attualmente il limite inferiore della nascita prematura è un peso neonatale di 500 grammi, a fronte dell'esiguo numero di sopravvivenze in condizioni di peso inferiore alla nascita; tuttavia, solo due terzi dei nati sotto i 2.500 grammi sono anche prematuri.

La *National Centre for Health Statistics* negli USA ha stimato nel 2002 un'incidenza della mortalità infantile da parto pretermine di 60,3 su 1.000 per i nati con peso ≤ 2.500 g e un'incidenza di solo 2,4 su 1.000 per i nati con peso alla nascita ≥ 2.500 g e di circa il 50% delle sequele neurologiche, di cui 20% dei ritardi mentali, 30% dei problemi visivi, 50% delle paralisi cerebrali (4).

Epidemiologia

Di tutte le morti neonatali precoci (entro i primi 7 giorni di vita) non associate a malformazioni, il 28% è dovuto a parto pretermine (5).

Dal punto di vista epidemiologico, il parto pretermine costituisce un importante problema sanitario: non molti dati sulla sua incidenza nel mondo sono stati pubblicati, ma quelli disponibili mostrano un notevole incremento negli ultimi 20 anni (6). Nei Paesi sviluppati l'incidenza si aggira intorno al 5-7%, ma nei Paesi in via di sviluppo il range sembra essere sostanzialmente più elevato, soprattutto in Africa e Asia, dove 10,9 milioni di nati sono pretermine (7).

Fattori di rischio

Sebbene siano stati identificati numerosi fattori di rischio, quali l'etnia, l'età, il *Body Mass Index* (BMI), il fumo di sigaretta, l'abuso di droghe e la storia ostetrica, molti parti prematuri si verificano anche in assenza di fattori di rischio noti, per cui non è ancora stata raggiunta la piena comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base del parto pretermine spontaneo.

Nel 1993 Berkowitz e Papiernik sintetizzarono tutti i più recenti e significativi studi epidemiologici internazionali, suddividendo i fattori di rischio evidenziati in diverse categorie in funzione della significatività della correlazione con il parto pretermine, individuando fattori di rischio accertati, probabili, debolmente correlati, contrastanti, non sufficientemente valutati (8).

Al fine di valutare il reale effetto sulla durata della gravidanza anche di nuovi possibili fattori di rischio quali l'attività lavorativa e lo stress psicologico, è stato finanziato dall'Unione Europea uno studio denominato EUROPOP (*European Program of Occupational Risk and Pregnancy Outcome*), che ha confermato i risultati di Berkowitz e Papiernik (9).

Oggi quindi classicamente si suole suddividere i fattori di rischio correlati al parto pretermine in:

- *fattori di rischio materni*: razza nera, età materna < 18 anni e > 40 anni, basso livello socioeconomico, primiparità, basso peso materno pregravidico, attività lavorativa pesante o stressante,

stress psicologico, fumo, uso di droghe e alcool, scarsa assistenza prenatale, anemia, malattie materne acute o croniche (cardiopatie, ipertensione arteriosa, ipertiroidismo, nefropatie, diabete mellito);

- *fattori di rischio ostetrici*: precedente aborto spontaneo o terapeutico, precedente parto pretermine, precedenti sanguinamenti, anomalie uterine (conizzazioni, fibromi, malformazioni mülleriane, incompetenza cervicale);
- *fattori di rischio relativi alla gravidanza in corso*: gravidanze gemellari, oligoidramnios, poli-dramnios, malformazioni fetali, rottura prematura delle membrane (PROM), gestosi, ritardo di crescita intrauterino (IUGR), perdite ematiche, incompetenza cervicale, infezioni del tratto genitale, chirurgia addominale, traumi (10).

Meccanismi fisiopatologici

Il parto pretermine oggi è visto come una sindrome promossa da multipli meccanismi, che includono l'infezione, l'infiammazione, l'ischemia uteroplacentare, l'emorragia, la distensione uterina, lo stress e altri processi immunologici (11).

Tuttavia i meccanismi fisiopatologici con cui i fattori di rischio possono promuovere il parto pretermine non sono ancora del tutto chiari, anche perché molti parti pretermine sopravvengono in assenza di questi.

Ciò su cui la comunità scientifica si trova d'accordo risulta essere la via comune finale, costituita dall'attivazione della cascata infiammatoria: si ritiene che il parto pretermine sia una condizione legata alla risposta infiammatoria uterina, in quanto è proprio l'attivazione delle prostaglandine della matrice delle membrane amnio-coriali e del miometrio ad innescare le contrazioni e le modificazioni cervicali.

Per questo motivo, le infezioni svolgono sicuramente un ruolo importante in quanto amplificano ulteriormente tale processo, attraverso un meccanismo diretto, dovuto all'induzione della formazione di prostaglandine, o indiretto, legato all'elaborazione di endotossine che inducono il rilascio di interleuchine di ulteriore stimolo per la produzione di prostaglandine (12). Gli organismi più comunemente associati al rischio di parto pretermine includono l'*Ureaplasma urealyticum*, il *Mycoplasma hominis*, lo *Streptococcus agalactiae* e l'*Escherichia coli* (13).

In particolare, la vaginosi batterica sembra aumentare il rischio di parto pretermine di circa due volte, soprattutto nelle pazienti in cui la diagnosi di vaginosi risale a prima della 16^a settimana (14).

A conferma dell'ipotesi che mette in primo piano il coinvolgimento della risposta infiammatoria, molti

studi hanno sottolineato il ruolo di numerose citochine nella patogenesi del parto pretermine: il riscontro di elevate concentrazioni nel sangue materno, nel liquido amniotico e nel sangue fetale di interleuchina-6 (IL-6), proteina C-reattiva (PCR), metallo-proteinasi MMP-9, INF- γ (15) è associato ad un aumentato rischio di parto pretermine e/o morbilità neonatale (16); lo stesso vale per il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) (17) e la *Monocyte Chemoattractic Protein-1* (MCP-1) (18). L'attivazione della cascata infiammatoria e il rilascio massivo di tali citochine promuoverebbero l'inizio del travaglio pretermine e la sua prosecuzione.

Management del parto pretermine

Il parto pretermine si identifica con la presenza di contrazioni uterine registrate tra 22 e 37 settimane di gestazione con un ritmo di 4 in 20 minuti o 8 in 60 minuti con progressive modificazioni del collo uterino, e/o una dilatazione cervicale superiore a 2 cm e/o rottura prematura delle membrane (19). Le contrazioni spesso sono accompagnate da crampi di tipo mestruale, premiti e modificazioni della leucorrea. Allo scopo di migliorare e anticipare la diagnosi clinica di parto pretermine, negli ultimi anni si è ricorso a diversi test clinici e di laboratorio, ma la misurazione ecografica della cervice uterina e il test per la fibronectina fetale oggi costituiscono le indagini che presentano una maggiore attendibilità nella pratica clinica, soprattutto se usate in combinazione (20).

La valutazione ecografica transvaginale della lunghezza cervicale, quando confrontata con l'esplorazione digitale, ha una maggiore sensibilità nella determinazione dell'accorciamento cervicale e quindi nella diagnosi di rischio di parto pretermine (21). Il *cut-off* relativo alla lunghezza della cervice uterina è fissato per un valore di 25 mm: una misurazione della lunghezza della cervice inferiore a 25 mm costituisce un eccellente indicatore di un aumentato rischio di parto pretermine (22). Il *funneling*, invece, come predittore indipendente, non è più affidabile della lunghezza funzionale dal canale cervicale, anche perché difficilmente valutabile (23).

La fibronectina oncofetale (fFN) è una proteina prodotta dalle membrane fetali che facilita l'attacco della placenta e delle membrane alla decidua e normalmente è determinabile nelle secrezioni cervicali fino a 20 settimane di gestazione. Trovare la fFN nelle secrezioni cervicali dopo 24 settimane di gestazione può essere un *marker* di infiammazione dell'interfaccia deciduale che spesso precede il travaglio pretermine (24).

Per quanto riguarda la prevenzione del parto pretermine in caso di diagnosi d'incompetenza cervicale,

il ruolo del cerchiaggio cervicale è ancora controverso: l'intervento può ridurre l'incidenza di parto pretermine alla 34^a settimana nelle donne ad alto rischio; tuttavia la valutazione ecografica transvaginale seriale della lunghezza cervicale può evitare alla maggior parte delle donne un intervento non necessario (25), in quanto utile ad identificare precocemente proprio le pazienti ad alto rischio (26).

Oltre al cerchiaggio cervicale, la prevenzione e il trattamento del parto pretermine attualmente prevedono la somministrazione di agenti tocolitici, corticosteroidi e antibiotici. Gli agenti tocolitici hanno lo scopo di ridurre le contrazioni uterine nelle donne a rischio e comprendono il solfato di magnesio, gli inibitori delle prostaglandine, i calcio-antagonisti, i beta-mimetici, gli antagonisti dell'ossitocina. Nelle Linee Guida del *Royal College of Obstetricians and Gynecologists* (giugno 2008), il solfato di magnesio viene completamente sconsigliato. Per quanto riguarda i β -mimetici (ritodrina), non c'è attualmente una evidenza sufficiente a sostenere la terapia profilattica in caso di parto pretermine, a causa dei frequenti effetti avversi materni (tachicardia, nausea, vomito) e neonatali (tachicardia, ipoglicemia ed iperinsulinismo alla nascita), per cui l'impiego di tali farmaci appare oggi limitato a quei casi in cui è necessario ritardare di 48 ore il parto, per permettere il completamento della terapia prenatale con corticosteroidi, indicata per favorire la maturazione polmonare (27), e il trasferimento del neonato in un centro di terapia neonatale specializzato (28).

Gli antagonisti dell'ossitocina (atosiban), grazie alla loro azione utero-specifica, provocano pochi e minimi effetti avversi materni rispetto ai β -mimetici (29).

I calcio-antagonisti (nifedipina) riducono la frequenza di distress respiratorio neonatale, enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare e ittero neonatale (30). Tuttavia alcuni studi hanno documentato seri effetti collaterali materni come edema polmonare, ipotensione, infarto miocardio, accanto ad effetti minori come cefalea, rossore, tachicardia; pertanto il profilo di sicurezza di questi farmaci risulta a tutt'oggi incompleto (31).

Gli inibitori della sintesi di prostaglandine (indometacina) si sono dimostrati efficaci nel ritardare il parto pretermine ma a fronte di effetti avversi fetali, tra cui vasocostrizione del dotto di Botallo, riduzione del liquido amniotico, enterocolite necrotizzante, compromissione della funzione renale (32).

L'uso routinario di antibiotici nella minaccia di parto prematuro non è raccomandato se non in caso di

tampone vaginale e urinocoltura positivi, profilassi per Streptococco beta-emolitico in travaglio pretermine (33), PROM (34).

Nel considerare un eventuale intervento farmacologico per prolungare la gestazione, è bene tuttavia considerare delle controindicazioni, assolute e relative, al fine di minimizzare la morbilità e la mortalità materno-fetale.

Le controindicazioni assolute comprendono quelle in cui il prolungamento della gravidanza è esso stesso controindicato per ipertensione materna severa, infezioni intrauterine clinicamente significative (corioamnionite), morte fetale o anomalie fetali incompatibili con la vita, grave difetto di crescita fetale.

Rappresentano controindicazioni relative quelle situazioni nelle quali sono da valutare i rischi e i benefici del trattamento, come emorragie preparto, rottura delle membrane, cardiocografia non rassicurante, iposviluppo, diabete insulinodipendente, gravidanze multiple. I tocolitici non vanno usati in caso di cospicua emorragia preparto, specialmente in presenza di segni e sintomi di distacco di placenta; in caso, invece, di sanguinamento modesto dovuto a placenta previa, il ricorso ai tocolitici ha il razionale nella possibilità di arrestare le contrazioni uterine evitando l'ulteriore lacerazione placentare e la conseguente emorragia (4).

Conclusioni

Il parto pretermine costituisce ancora oggi una condizione patologica di estremo rilievo e uno dei maggiori problemi sanitari, essendo gravato da un'elevata morbilità e mortalità neonatale e da importanti sequele patologiche a distanza.

Per tale motivo diventa sempre più attuale la necessità di approfondire la tematica, soprattutto gli aspetti relativi alla sua diagnosi precoce ed al *management*. In tal senso, le attuali linee guida sottolineano l'importanza della misurazione ecografica della lunghezza cervicale e il test della fibronectina fetale per la diagnosi e l'individuazione delle pazienti realmente candidabili alla terapia tocolitica. Questa oggi rappresenta il miglior approccio alla minaccia di parto pretermine e ha come scopo non tanto il prolungamento della gravidanza quanto la riduzione della mortalità e morbilità neonatale, garantendo il tempo necessario alla concomitante terapia corticosteroidica per la maturazione del polmone fetale e per il trasporto del feto in utero in ospedali dotati di terapia intensiva neonatale.

Bibliografia

1. Slattery M. Preterm Delivery. *Lancet* 2002;360(9344):1489-1497.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606):75-84.
3. 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.
4. Di Renzo GC, Roura LC, European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med.* 2006;34(5):359-66.
5. Lawn JE, Wilczynska-Ketende K, Cousens SN. Estimating the causes of 4 million neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol* 2006;35:706-18.
6. Callaghan WM, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2006;118:1566-73.
7. Beck S, Wojdyla D, Say L, Pilar Betran A, Merialdi M, Harris Requejo J, Rubens C, Menon R, Van Look P et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010; 88:31-38.
8. Berkowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993. 15(2):414-43.
9. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, Papiernik E, Di Renzo GC, Bréart G; Europop Group. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health.* 2004 May;58(5):395-401.
10. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
11. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006;113:17-42.
12. Park JS, Park CW, Lockwood CJ, Norwitz ER. Role of cytokines in preterm labor and birth. *Minerva Ginecol.* 2005 Aug;57(4):349-66.
13. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, et al. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79:351-57.
14. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jul;189(1):139-47.
15. Curry AE, Vogel I, Drews C, Schendel D, Skogstrand K, Flinders WD, Hougaard D, Olsen J, Thorsen P. Mid-pregnancy maternal plasma levels of interleukin 2, 6, and 12, tumor necrosis factor-alpha, interferon-gamma, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and spontaneous preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(9):1103-10.
16. Sorokin Y, Romero R, Mele L, Wapner RJ, Iams JD, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Harper M, Caritis SN, Miodovnik M, Mercer BM, Thorp JM, O'Sullivan MJ, Ramin SM, Carpenter MW, Rouse DJ, Sibai B. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth <32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol.* 2010;27(8):631-40.
17. Whitcomb BW, Schisterman EF, Luo X, Chegini N. Maternal serum granulocyte colony-stimulating factor levels and spontaneous preterm birth. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(1):73-8.
18. Jacobsson B, Holst RM, Wennerholm UB, Andersson B, Lilja H, Hagberg H. Monocyte chemoattractant protein-1 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1161-7.
19. Oh W, Merenstein G. Fourth Edition of the Guidelines for Perinatal Care: Summary of Changes. *Pediatrics* 1997; 100(6):1021-1022.
20. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. 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 Jan;81(1):58-63.
21. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):579-87.
22. Audibert F, Fortin S, Delvin E, Djemli A, Brunet S, Dubé J, Fraser WD. Contingent use of fetal fibronectin testing and cervical length measurement in women with preterm labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010 Apr;32(4):307-12.
23. Berghella V, Owen J., Mac Pherson C., Yost N., Swain M., Dildy G., Miodovnik M., Lamger O., Sibai B. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2007;109:863-869.
24. Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Cervicovaginal fetal fibronectin (FFN) for prediction of preterm delivery in symptomatic cases: a prospective study. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2008; 35(1):61-4
25. Althuisius SM, Dekker GA, van Geijn HP, Bekedam DJ, Hummel P. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial (CIPRACT): study design and preliminary results. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(4):823-9.
26. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; 363(9424):1849-53.
27. Crowley P. WITHDRAWN: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD000065.
28. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD004352.
29. 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 Feb;108(2):133-42.
30. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002255.
31. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos-Jorge C, Jacquemyn Y, Husslein P, Helmer H H, Dudenhausen J, Di Renzo GC, Roura LC, Beattie B. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for

- the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(9):1030-8.
32. Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003; 17(5):731-44.
 33. Kenyon S.L. et al Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001;357:989-994.
 34. Kenyon S.L. et al. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet.* 2001;357:981-990.
-