

Corticosteroidi prenatali: cosa c'è di nuovo?

G. PERRONE¹, E. BEVILACQUA¹, M.G. DE STEFANO¹, C. STEFANUTTI², M. MONTI¹

RIASSUNTO: Corticosteroidi prenatali: cosa c'è di nuovo?

G. PERRONE, E. BEVILACQUA, M.G. DE STEFANO, C. STEFANUTTI, M. MONTI

Il parto pretermine è causa importante di morbilità e mortalità infantile. La somministrazione di un singolo ciclo di corticosteroidi antepartum nelle donne a rischio di parto pretermine (24a+0 - 34a+6 settimane di gravidanza) è associata ad una riduzione significativa di tali complicanze senza aumento dei rischi materni e neonatali a breve e lungo termine. Meno certezze ci sono sulla somministrazione di cicli ripetuti nel caso la donna rimanga ad alto rischio di parto pretermine 7 giorni dopo l'iniziale trattamento. Cicli ripetuti sembrerebbero dare benefici nel breve termine ma non vi è accordo e informazioni sufficienti su quelli che possono essere gli effetti a lungo termine sul neonato esposto a più cicli durante la vita intrauterina. La somministrazione di cicli ripetuti dovrebbe essere quindi riservata a donne coinvolte in studi controllati randomizzati. Infine, ulteriori studi andrebbero condotti per chiarire meglio i numerosi interrogativi ancora senza risposta definitiva: durata dell'efficacia dei corticosteroidi, necessità e rischi della somministrazione ripetuta, farmaco ideale e dosaggio, effetti a lungo termine, ruolo dei corticosteroidi in situazioni particolari (taglio cesareo elettivo, ritardo di crescita intrauterino, diabete in gravidanza).

SUMMARY: Prenatal corticosteroids: what's new?

G. PERRONE, E. BEVILACQUA, M.G. DE STEFANO, C. STEFANUTTI, M. MONTI

Preterm delivery is an important cause of morbidity and mortality. The administration of a single course of corticosteroids antepartum in women at risk of preterm delivery (24+0 - 34+6 weeks of gestation) is associated with a significant reduction of these complications without increasing the short and long term maternal and neonatal risks. There is less certainty about the administration of repeated cycles where the woman remains at high risk of preterm delivery 7 days after the initial treatment. Repeated cycles seem to be beneficial in the short term, but there is no agreement and sufficient information on what might be the long-term effects on the infant exposed to multiple cycles during intrauterine life. Therefore, the administration of repeated cycles should be reserved to women involved in randomized controlled trials. Finally, further studies should be conducted to clarify many questions still with no definitive answer: duration of effect of corticosteroids, necessity of repeated cycles, risks of repeated administration, ideal medication and dosage, long-term effects, the role of corticosteroids in particular situations (elective caesarean section, intrauterine growth restriction, diabetes in pregnancy).

KEY WORDS: Gravidanza - Corticosteroidi - Effetti fetali - Rischi materni.
Pregnancy - Corticosteroids - Fetal effects - Maternal effects.

Premessa

Il parto pretermine è il più importante fattore predittivo di *outcome* neonatale sfavorevole sia in termini

di sopravvivenza che di qualità della vita (1), complica il 12-13% delle gravidanze negli USA (2), tra il 5 e il 9% in Europa (3), e circa il 6,5% in Italia, dove è riportato un tasso di parti <32 settimane dello 0,85% (4). Nei Paesi occidentali i parti pretermine <32 settimane sono responsabili del 35-60% delle morti neonatali (5). I bambini nati pretermine (<37 settimane di gestazione) sono ad alto rischio di gravi complicanze mediche, quali la sindrome da *distress* respiratorio (RDS), l'emorragia intraventricolare (IVH), l'enterocolite necrotizzante (NEC), la retinopatia del prema-

"Sapienza" Università di Roma, Roma, Italia

¹ Dipartimento di Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche

² U.O. Tecniche Terapeutiche Extracorporee - U.O.C. Immunopatologia e Medicina Trasfusionale - Dipartimento di Medicina Molecolare

turo (ROP), il dotto arterioso pervio (PDA), la sepsi e altre complicazioni.

La RDS è la principale causa di mortalità e morbilità neonatale (6). Questa malattia colpisce 1/5 dei neonati a basso peso alla nascita (<2.500 g) e 2/3 dei neonati con un estremo basso peso alla nascita (<1.500 g). L'insufficienza respiratoria di questi neonati è dovuta ad una carenza di surfactante e ad un'insufficiente sviluppo del polmone. La scoperta accidentale di Liggins sull'effetto benefico dei corticosteroidi prenatali (*Antenatal Cortico Steroids: ACS*) per la promozione della maturità polmonare fetale è una delle scoperte più importanti mai fatte in campo ostetrico (7,8). Tuttavia, la prevenzione del parto pretermine è ancora insufficiente e il tasso di parti pretermine continua a crescere (nel corso degli ultimi 2 decenni il tasso è aumentato di oltre il 30%) (7). Questo è principalmente dovuto a un aumento delle gravidanze multiple secondarie a tecniche di riproduzione assistita e all'età della donna gravida, via via sempre maggiore (6,7,9).

La profilassi *ante partum* è consigliata nelle gestanti a rischio di parto pretermine, tra la 24^{sa} settimana e la 34^{sa} settimana di gravidanza. Si ritiene possa essere somministrata fino alla 35^{sa} settimana di gravidanza nei casi di ritardo di crescita intrauterino e fino alla 38^{sa} settimana di gravidanza nei casi di taglio cesareo elettivo (10).

Nel 2011, Carlo et al. riportano i risultati di uno studio di coorte sul ruolo dei corticosteroidi prenatali in epoche più precoci, concludendo che la somministrazione di ACS in neonati nati tra 23-25 settimane di gestazione è associata a una riduzione dell'incidenza di morte e di compromissione dello sviluppo neurologico a 18 e 22 mesi di vita (11). Due regimi di ACS sono efficaci nella promozione della maturità del feto: il betametasona somministrato in 2 dosi di 12 mg per via intramuscolare, a 24 ore di distanza; il desametasone somministrato in 4 dosi di 6 mg per via intramuscolare, a 12 ore di distanza. Numerosi studi hanno cercato di determinare quale sia il farmaco più effica-

ce, ma al momento non ci sono prove sufficienti per raccomandare un corticosteroide rispetto all'altro (7).

Attualmente restano aperti alcuni quesiti relativi alla durata dell'effetto e quindi alla necessità di effettuare più cicli di ACS, agli effetti neonatali a lungo termine ed agli effetti materni.

Ciclo singolo o cicli multipli di ACS?

Una recente revisione di 21 studi (3.885 donne e 4.269 bambini) supporta l'uso di un singolo ciclo (SC) di ACS per accelerare la maturazione polmonare fetale nelle donne a rischio di parto pretermine (12). Un SC di ACS non aumenta la morbilità e mortalità materna ed è associato con una riduzione complessiva di morte neonatale, RDS, IVH, NEC, morbilità infettiva, necessità di supporto respiratorio, durata del ricovero e spesa medica (12). Nella tabella 1 sono esposti i principali risultati della meta-analisi di Roberts e Dalziel (12).

Tuttavia, la diminuzione della morbilità e della mortalità neonatale è stata stabilita solo per i bambini nati tra 24 ore e 7 giorni dopo il trattamento. C'è molta discussione su quanto tempo la terapia con ACS debba continuare, e se cicli multipli (CM) debbano essere somministrati se la donna rimane in gravidanza grazie alla efficacia della tocolisi, ed è ancora ad alto rischio di parto pretermine dopo il trattamento iniziale. Nonostante la mancanza di dati che confermino la sicurezza e l'efficacia delle esposizioni supplementari, la somministrazione di CM di ACS è diventata così comune negli Stati Uniti, in Europa, e in Australia nei primi anni 1990, che il *National Institutes of Health* nel 2000 si riunisce per discutere sulla sicurezza di tale approccio terapeutico e conclude affermando che la somministrazione di CM di ACS debba essere riservata esclusivamente alle donne che partecipano a studi controllati randomizzati (13). Quindi non viene consigliato l'uso diffuso nella *routine* clinica. Nel 2007,

TABELLA 1 - SOMMINISTRAZIONE DI CORTICOSTEROIDI PRENATALI PER LA MATURITÀ POLMONARE IN DONNE A RISCHIO DI PARTO PRETERMINE: META-ANALISI DEGLI STUDI DI CONFRONTO VS PLACEBO O NESSUNA TERAPIA (12).

Outcome	Studi	Partecipanti	Metodo Statistico	Rischio Relativo
Mortalità neonatale	18	3.956 neonati	RR, 95% CI	0.69 (0.58-0.81)*
Sindrome da distress respiratorio	21	4.038 neonati	RR, 95% CI	0.66 (0.59-0.73)*
Emorragia periventricolare	13	2.872 neonati	RR, 95% CI	0.54 (0.43-0.69)*
Enterocolite necrotizzante	8	1.675 neonati	RR, 95% CI	0.46 (0.29-0.74)*
Supporto respiratorio/assistenza in unità di cura intensiva	2	277 neonati	RR, 95% CI	0.80 (0.65-0.99)*
Infezioni sistemiche nelle prime 24h	5	1.319 neonati	RR, 95% CI	0.56 (0.38-0.85)*

*differenza statisticamente significativa.

Crowther e Harding concludono che CM di ACS potrebbero ridurre l'incidenza e la gravità della RDS e della morbilità neonatale nelle prime settimane di vita (Tabella 2). Tuttavia, questi benefici sono associati ad una significativa riduzione del peso e della circonferenza cranica alla nascita (14).

Nel più grande studio randomizzato sulla somministrazione di CM di ACS, si evidenzia come i cicli, somministrati ogni 14 giorni, non migliorano l'*outcome* perinatale, e sono associati ad una riduzione del peso, della lunghezza e della circonferenza cranica alla nascita (15). Nella tabella 3 sono schematizzate le conclusioni dei principali studi randomizzati degli ultimi 10 anni, che indagano sull'utilità o meno della somministrazione di cicli multipli di terapia steroidea (15,24-27); tuttavia su 5 studi considerati solo 2 sono stati condotti per il periodo previsto. Nel 2009, abbiamo condotto una revisione dei dati disponibili sui

vantaggi e i rischi di CM di ACS e abbiamo concluso che la somministrazione di cicli multipli non aggiunge ulteriori benefici in termini di morbilità neonatale, anche se è associata a qualche beneficio a breve termine (Tabella 4): riduzione del rischio di RDS, di PDA, di uso di surfactante, di ventilazione meccanica (16).

Una strategia entrata nella *routine* clinica, senza dati di supporto, è quella di somministrare un'unica dose di richiamo in caso di necessità (7).

Effetti a lungo termine di CM di ACS sul neonato?

Sono stati recentemente pubblicati i risultati neonatali a lungo termine dopo somministrazione di CM di ACS. Per Wapner et al., a due anni di età, non vi è alcuna differenza di peso, circonferenza cranica, o

TABELLA 2 - SOMMINISTRAZIONE DI CICLI RIPETUTI DI CORTICOSTEROIDI PRENATALI PER LA MATURITÀ POLMONARE IN DONNE A RISCHIO DI PARTO PREMATURO: META-ANALISI DEGLI STUDI RANDOMIZZATI DI CONFRONTO VS CICLO SINGOLO (14).

Outcome	Studi	Partecipanti	Metodo Statistico	Rischio Relativo
Incidenza di malattie polmonari	4	2.155 neonati	RR, 95% CI	0.82 (0.72-0.93)*
Gravità di malattie polmonari	3	2.139 neonati	RR, 95% CI	0.60 (0.48-0.75)*
Grave morbilità	4	2.157 neonati	RR, 95% CI	0.79 (0.67-0.93)*
Peso alla nascita	4	2.273 neonati	WMD, 95% CI	-62.07 (-129.10, 4.96)*

*differenza statisticamente significativa.

TABELLA 3 - CONCLUSIONI DEI PRINCIPALI STUDI NEGLI ULTIMI 10 ANNI CHE HANNO VALUTATO GLI EFFETTI DELLE SOMMINISTRAZIONI RIPETUTE DI CORTICOSTEROIDI.

Autore ed anno	Numero di partecipanti	Studio interrotto precocemente	Riduzione della morbilità neonatale
Guinn, 2001 (24)	502	Si	Si (< 28 settimane)
Lee, 2004 (25)	161	Si	Si (< 27 settimane)
Wapner, 2006 (26)	495	Si	Si (< 32 settimane)
Crowther, 2006 (27)	982	No	Si (< 32 settimane)
Murphy, 2008 (15)	1853	No	No (< 32 settimane)

TABELLA 4 - RISCHI E BENEFICI DELLA SOMMINISTRAZIONE DI CICLI MULTIPLI DI CORTICOSTEROIDI PRENATALI: META-ANALISI (16).

Outcome	Studi	Partecipanti	Metodo Statistico	Rischio Relativo
Sindrome da distress respiratorio	6	2.785 neonati	RR, 95% CI	0.80 (0.71-0.89)*
Displasia broncopolmonare	5	3.892 neonati	RR, 95% CI	1.07 (0.81-1.43)
Emorragia intraventricolare	6	2.726 neonati	RR, 95% CI	0.88 (0.68-1.14)
Morte perinatale	6	3.947 neonati	RR, 95% CI	0.86 (0.61-1.20)
Morbilità neonatale composita	5	3.862 neonati	RR, 95% CI	0.88 (0.77-1.01)
Peso alla nascita	7	5.372 neonati	WMD, 95% CI	-83.01 (-124.47, -41.55)*
Circonferenza cranica alla nascita	7	5.089 neonati	WMD, 95% CI	-0.35 (-0.52, -0.17)*

*differenza statisticamente significativa.

nell'“Indice di sviluppo mentale Bayley” (MDI) e nell'“Indice di sviluppo psicomotorio Bayley” (PDI) tra i neonati esposti a un SC rispetto a CM di ACS (17). Anche se non statisticamente significativo, il tasso di paralisi cerebrale nei neonati esposti a CM, in particolare più di 4 cicli, è risultato essere preoccupante (17). Anche Crowther et al. e Peltoniemi et al. riportano dati sul *follow-up* a 2 anni, concludendo che la somministrazione di CM di ACS riduce la morbilità neonatale, senza modificare né la sopravvivenza libera da gravi disabilità neurosensoriali, né il peso corporeo (18,19). Per Murphy et al. CM di ACS, somministrati ogni 14 giorni, non aumentano né diminuiscono il rischio di disturbi neurologici a 18 e 24 mesi di età, rispetto a SC di ACS (20).

Gli effetti a lungo termine dell'esposizione a ACS sull'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e sulle funzioni neurologiche sono ben documentati in studi su animali, dai quali si evidenzia come i corticosteroidi prenatali siano in grado di influenzare lo sviluppo fetale causando cambiamenti dell'asse che persistono durante tutta la vita e che si manifestano con malattie croniche e cambiamenti comportamentali (21). Partendo dal presupposto che la somministrazione di corticosteroidi *ante partum* possa alterare l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, viene sottolineata l'importanza della necessità di studi longitudinali che valutino gli *outcome* neurosensoriali e cardiovascolari a lungo termine (adattamento allo *stress*, cognizione, comportamento e risposte cardiovascolari) (21-23,28).

Effetti materni della somministrazione di ACS?

La somministrazione di ACS determina una leucocitosi transitoria, mentre non ha alcun effetto sui livelli di proteina C-reattiva e sulla VES. Queste informazioni sono importanti quando si valutano i *markers* di

infezione (la donna a rischio di parto pretermine, soprattutto se presenta rottura prematura delle membrane, è ad alto rischio di corioamniotite).

Altro fattore da considerare è la riduzione della tolleranza glucidica, soprattutto quando i glucocorticoidi vengono associati alla terapia tocolitica con farmaci beta-mimetici (i beta-mimetici aumentano la glicogenolisi epatica e quindi la glicemia) (29). Questo aspetto può scatenare un grave scompenso nelle donne diabetiche se non si provvede ad adeguare tempestivamente il regime insulinico.

Conclusioni

Ricerche future dovrebbero affrontare le domande ancora senza risposta sull'uso prenatale dei corticosteroidi: durata dell'efficacia dei corticosteroidi, necessità e rischi della somministrazione ripetuta, somministrazione ripetuta a seconda dell'epoca gestazionale, farmaco ideale e dosaggio, effetti a lungo termine sul neonato, effetti sulla madre.

In conclusione, si dovrebbe somministrare un SC di ACS in tutti i casi di minaccia di parto pretermine, ma bisognerebbe valutare al meglio il reale rischio di parto prematuro entro 7 giorni, avendo a disposizione un'“unica chance”. Per quanto riguarda i vantaggi di una seconda somministrazione, soprattutto se la prima è stata effettuata precocemente, non vi sono dati certi.

Altra indicazione pubblicata recentemente sostiene, sulla base delle evidenze epidemiologiche che mostrano una riduzione della morbilità neonatale, la somministrazione di un SC di ACS nei casi di taglio cesareo prima della 38^{at+6} settimana di gravidanza; tale indicazione ovviamente non si basa sulle conoscenze relative al *distress* della prematurità ma sottolinea che il parto naturale è meno gravato da complicanze neonatali del *distress* respiratorio rispetto al taglio cesareo (10).

Bibliografia

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261-9.
2. Hamilton B, et al. Births: preliminary data for 2005. Health E-Stats. Hyattsville, MD, 2006. Available at <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths05/prelimbirths05.htm>.
3. Slattery M, et al. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489-97.
4. Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto (Ce-DAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2005. Quarta edizione, Aprile 2008.
5. Langhoff-Roos J, et al. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ* 2006;332:937-939.
6. Bonanno C, Fuchs K, Wapner RJ. Single versus repeat courses of antenatal steroids to improve neonatal outcomes: risks and benefits. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:261-71.
7. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? *Am J Obstet Gynecol* 2009 Apr;200(4):448-57.
8. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1970;50:515-20.
9. Perrone G, Anceschi MM, Capri O, Galoppi P, Pizzulo S, Buccheri M, Pascone R, Nofroni I, Brunelli R. Maternal C-Reactive Protein at Hospital admission is a simple predictor of funisitis in preterm premature rupture of membranes. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74(2):95-9.

10. RCOG Green-top Guideline n 7. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Available at <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>.
11. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, Wallace D, Das A, Bell EF, Walsh MC, Laptook AR, Shankaran S, Poindexter BB, Hale EC, Newman NS, Davis AS, Schibler K, Kennedy KA, Sánchez PJ, Van Meurs KP, Goldberg RN, Watterberg KL, Faix RG, Frantz ID 3rd, Higgins RD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA* 2011 Dec 7;306(21):2348-58.
12. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst.Rev* 2006;3:CD004454.
13. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses – National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.
14. Crowther C, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst.Rev* 2007;3:CD003935.
15. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-51.
16. Bevilacqua E, Brunelli R, Anceschi MM. Review and meta-analysis: benefits and risks of multiple course of antenatal corticosteroids. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 Aug 4:1-17.
17. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1190-98.
18. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Outcomes at 2 year of age after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007;357:1179-89.
19. Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, Tammela O, Hallman M. Repeat Antenatal Betamethasone (RepeatBM) Follow-Up Study Group Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. 2009;94:F402-6.
20. Asztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Kelly EN, Saigal S, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA, Sananes R, Tomat L. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: 2-year outcomes. *Pediatrics* 2010;126:1045-55.
21. Asztalos E. Antenatal corticosteroids: a risk factor for the development of chronic disease. *J Nutr Metab* 2012;2012:930591. Epub 2012 Mar 5.
22. Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Jun 13. [Epub ahead of print].
23. Simeoni S, Biselli R, D'Amelio R, Rocca B, Lattanzio S, Mucci L, Davi G, Patacchioli FR. Stress induced salivary cortisol secretion during hypobaric-hypoxia challenge and in vivo urinary tromboxane production in healthy male subjects *Stress* 2011;14:282-9.
24. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-87.
25. Lee M, Davies J, Guinn DA, Sullivan L, Atkinson MW, MacGregor S et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2004;103:274-81.
26. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am.J.Obstet Gynecol* 2006;195:633-42.
27. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-19.
28. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Ferraro PM, Abbolito S. Treatment of symptomatic hyper Lp(a)lipidemia with LDL-apheresis vs usual care. *Transfusion and Apheresis Science* 2010;42(1):21-26.
29. Barondiot C, Morel D, Vieux R, Sery GA, Floriot M, Hascot JM. Antenatal betamethasone during pregnancy with severe diabetes: is better worse than good? *Arch Pediatr* 2007;14(8):989-92.