

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

"Uso del pessario cervicale nella prevenzione del parto pretermine in pazienti sintomatiche: studio retrospettivo caso-controllo."

Relatore: Chiar.mo Prof

Andrea Ciavattini

Tesi di laurea di:

Carlotta Mancusi

Correlatore:

Dott. **Giovanni Delli Carpini**

A.A. 2019/2020

Ai miei nonni

INDICE

CAPITOLO 1- INTRODUZIONE

1.1 Definizione.....pagina 6

1.2 Entità del problema e rilevanza sociale……pagina 7

1.3 Fattori di rischio e patogenesi……pagina 10

1.4 Diagnosi……pagina 19

1.5 Strategie di prevenzione……pagina 21

1.6 Focus sul pessario……pagina 25

CAPITOLO 2- PARTE SPERIMENTALE

2.1 Premesse……pagina 31

2.2 Obiettivo dello studio……pagina 32

2.3 Materiali e metodi……pagina 33

2.4 Risultati……pagina 37

2.5 Discussione……pagina 39

2.6 Conclusioni……pagina 40

RIFERIMENTI…….pagina 46

Capitolo 1 – Introduzione

1.1 Definizione

Si definisce pretermine un parto espletato prima della 37° settimana di gestazione (considerando come termine fisiologico le 40 settimane dal momento dell'ultima mestruazione); in base alla prematurità dell'evento distinguiamo:

- pretermine tardivo (34+0 – 36+6 settimane)
- pretermine moderato (32+0 – 33+6 settimane)
- pretermine precoce (28+0 – 31+6 settimane)
- pretermine molto precoce (<28 settimane).

Questa classificazione si basa sulla diversa prognosi del prematuro alle differenti epoche gestazionali: ad un'età di 22 settimane l'immaturità d'organo impedisce al feto una sopravvivenza autonoma (motivo per cui prima di questa data non si parla di parto pretermine ma di aborto), la 24° settimana è considerata la soglia della vitalità. In epoca precoce i polmoni fetali non sono capaci di provvedere ad un adeguato scambio gassoso a causa della scarsa quantità di surfactante (sostanza costituita prevalentemente da lipidi e proteine che ha lo scopo di mantenere pervi gli alveoli e che viene prodotto in particolare nel corso delle ultime due settimane di gestazione) **(1).**

1.2 Entità del problema e rilevanza sociale

La frequenza dei parti pretermine è compresa tra il 6-15% nei paesi industrializzati mentre si arriva fino al 18% in alcune regioni africane. Gran parte sono riconducibili alla classe del pretermine tardivo/moderato (85%), il 10% al pretermine precoce mentre solo un 5% è correlabile al pretermine molto precoce; le ricadute principali si hanno sia sulla mortalità neonatale/perinatale sia sulle comorbidità a breve/lungo termine.

Per quel che riguarda il primo aspetto il dato rilevante è che il 75% delle morti neonatali è direttamente correlata alla prematurità: le possibilità di sopravvivenza aumentano da meno del 10% prima della 24° settimana a più del 95% dopo la 32° settimana ed attualmente, in centri di terapia intensiva neonatale, si registra un incremento della sopravvivenza pari al 3% per ogni giorno che va dalla 23° alla 30° settimana.

Complicanze acute, principale causa di morte nel prematuro, si verificano in genere entro 72 ore dal parto e tra le più frequenti possiamo annoverare:

- sindrome da distress respiratorio-ARDS (30-70%):

  insufficienza respiratoria progressivamente ingravescente legata ad immaturità biochimica (deficit del surfactante) ed anatomica del polmone, il quale si presenta con gravi e diffuse atelettasie che ne impediscono la fisiologica espansione e quindi gli scambi gassosi. Il bambino si presenta con polipnea, dispnea, cianosi e spesso necessita di ossigeno-terapia e di ventilazione meccanica; ad oggi abbiamo la possibilità di prevenire questa problematica attraverso l'utilizzo profilattico di corticosteroidi che stimolano lo sviluppo polmonare e che vengono somministrati in caso di minaccia di parto pretermine,
- tendenza alle emorragie, in particolar modo a livello cerebrale (12-16%):

  prevalentemente correlata all'assenza/ riduzione dei fattori della coagulazione vit K

dipendenti (quindi fattori II,VII,IX,X, prodotti come proteine inerti e successivamente attivati da enzimi che hanno come cofattore proprio la vit K), ma anche della proteina C (anticoagulante naturale) a causa dell'immaturità epatica associata all'assenza della flora batterica intestinale fisiologicamente deputata alla produzione della vitamina stessa.

Particolarmente frequente è l'emorragia intracranica (25-50%), che si verifica in genere a livello delle zone germinative (porzioni ventrali e laterali rispetto ai ventricoli dai quali si avrà, nel corso dello sviluppo, la proliferazione dei neuroni corticali e delle cellule gliali e che va incontro ad involuzione fisiologica dalla 32° settimana di gestazione fino al suo termine) e a livello interventricolare, riconducibile al deficit di autoregolazione del flusso ematico cerebrale, quindi dipendente dalle variazioni di pressione sistemica, che comporta emorragie nelle fasi di iperafflusso, formazione rapida di un coagulo che viene poi lisato ma che può provocare blocchi al deflusso di liquor e quindi idrocefalo oppure esitare in pseudocisti.

Questi bambini necessitano di supplementazione di vit K, concentrati del complesso protrombinico e trasfusioni di plasma fresco per la prevenzione dei sanguinamenti oltre che di eventuali interventi chirurgici per risolvere situazioni più complesse come l'idrocefalo,

- encefalopatia ipossico-ischemica

  consistente in turbe metaboliche e funzionali a carico dell'encefalo prodotte da alterazione della perfusione cerebrale conseguente all'ipossia; nei pretermine è colpita soprattutto la bianca periventricolare e spesso è coesistente l'emorragia; il bambino può presentarsi con edema cerebrale (I grado), edema e lesioni corticali (II grado) o edema con necrosi neuronale massiva, convulsioni e coma (III grado) e richiederà quindi alla nascita supporto delle funzioni vitali e trattamento delle

complicanze,

- infezioni e sepsi:

  nel neonato il sistema immunitario è incompleto per cui la protezione nei confronti delle infezioni viene garantita in gran parte dalle immunoglobuline materne ottenute nel corso della vita intrauterina tramite passaggio trans-placentare (che avviene in modo significativo dopo il 6° mese di gestazione ed è principalmente rappresentato da IgG) e tramite l'allattamento nella fase successiva. Il pretermine risente a maggior ragione dell'immaturità del sistema immunitario aggravata dalla mancata acquisizione immunoglobulinica trans-placentare e quindi è fortemente suscettibile alle infezioni che, tra l'altro, evolvono in sepsi più frequentemente rispetto ad un neonato a termine per gli stessi motivi visti sopra; il bambino avrà bisogno in questo caso oltre che della terapia antibiotica specifica anche del supporto delle funzioni vitali,

- enterocolite necrotizzante (4-5% dei neonati con peso inferiore a 2500g e 25% nei neonati con peso inferiore ai 1200g):

  interessa di solito ileo terminale e colon, la causa è ancora una volta il mancato sviluppo della fisiologica vascolarizzazione intestinale che comporta ischemia, danno di parete e nei casi più gravi perforazione, addome acuto fino allo sviluppo di complicanze potenzialmente mortali come lo shock e la CID; in questo caso è mandatoria la resezione del tratto interessato, associata ad antibiotico-terapia e nutrizione parenterale,

- acidosi metabolica:

  la tendenza all'abbassamento del pH è spiegabile da una parte con l'inefficacia del rene all'eliminazione degli acidi fissi e dall'altra con la patologia polmonare che spesso accompagna il pretermine (ARDS) che si traduce in una condizione di

ipertensione polmonare, diminuzione del flusso nel piccolo circolo e conseguente aggravamento dell'ipossia e acidosi.

Tra i sopravvissuti il 18-20% ha sequele neurologiche minori ed il 5% paralisi cerebrale consistente in un deficit prettamente motorio che può essere di tipo spastico (emiplegia, tetraplegia, diplegia), di tipo atassico o discinetico; inoltre il 12-16% sviluppa retinopatia grave che si può tradurre in ipovisione o cecità, principalmente dovuta ad ipossia con danno alle vie ottiche. **(2;3)**

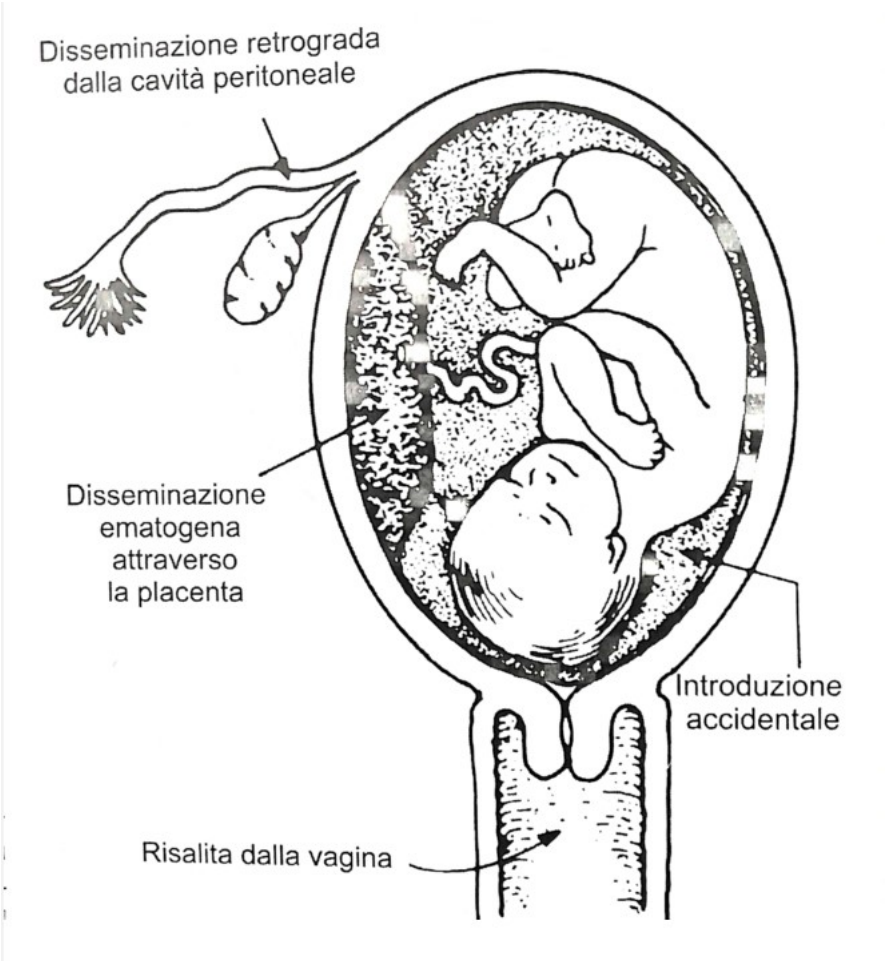
L'entità del problema è enorme se consideriamo che il parto pretermine e le sue sequele coinvolgono 15 milioni di persone l'anno (di cui 13 milioni solo in Asia e in Africa), che 1 milione di bambini muore ogni anno per complicanze associate e che il 10% delle spese sanitarie destinate alle cure pediatriche nei paesi industrializzati è utilizzato per problematiche connesse a questa sindrome; tutto ciò giustifica l'interesse e i numerosi studi volti ad identificare un approccio efficace ed il meno invasivo possibile per poter far fronte al problema e ridurre in modo significativo mortalità e morbilità infantile ma anche i costi sanitari associati. **(20;21;22;23;24).**

1.3 Fattori di rischio e patogenesi del parto pretermine

La differenza fondamentale tra un parto espletato a termine ed un parto prematuro è la "tempistica" di attivazione degli eventi che coinvolgono il miometrio (contrazioni uterine), la cervice e l'interfaccia amnio-coriale (liberazione di sostanze come le prostaglandine) che sarà prematura (e quindi patologica) nel caso del parto pretermine, e che possiamo immaginare come la risposta materno-fetale ad una serie di eventi dannosi di varia natura raggruppabili in processi:

- su base infiammatoria
- su base non infiammatoria

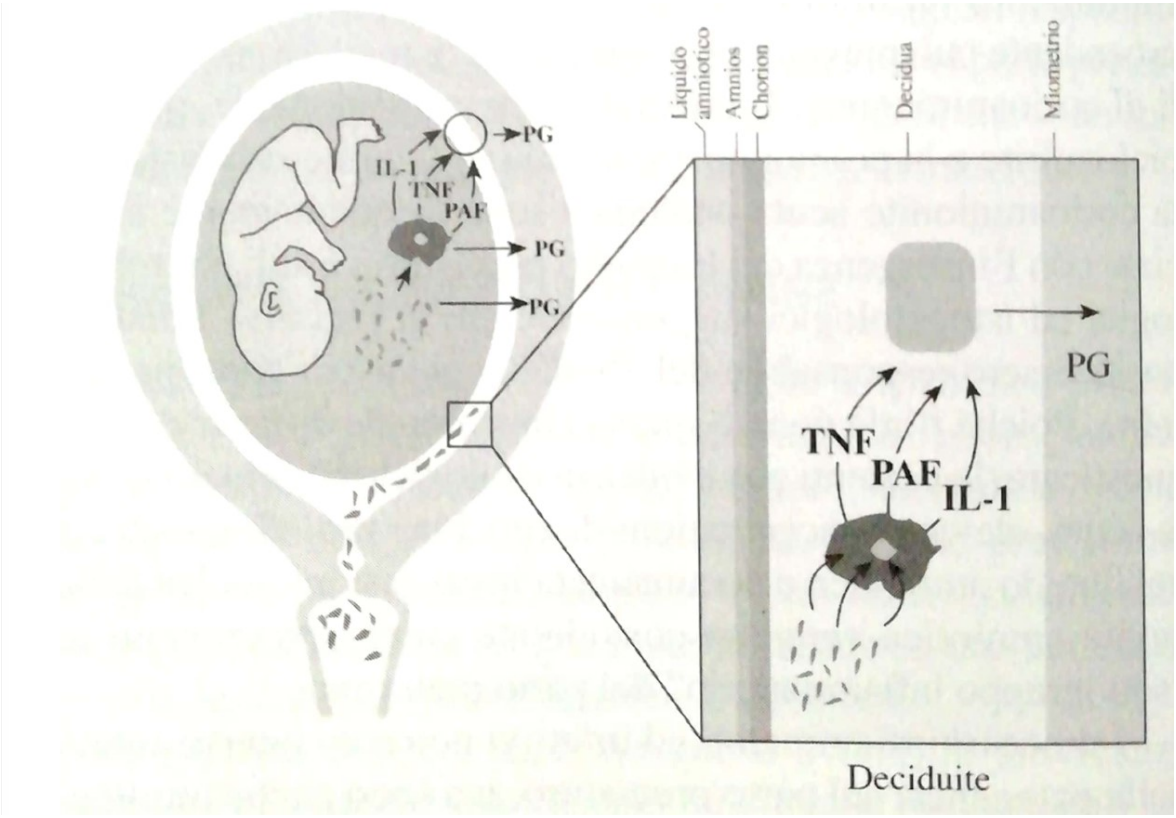
La flogosi nella maggioranza dei casi è scatenata da infezioni, che rappresentano peraltro l'unico processo patologico per il quale è stato stabilito un nesso causale sicuro con la prematurità: i microrganismi raggiungono il feto e la cavità amniotica in genere per via ascendente (dalla vagina e dalla cervice uterina), meno frequentemente tramite il torrente ematico attraversando la placenta (soprattutto in caso di pielonefrite e polmonite) o per



disseminazione retrograda dal peritoneo o dalle tube di Falloppio, rara ma comunque possibile è infine la diffusione iatrogena accidentale nel corso di procedure diagnostiche invasive come amniocentesi/ cordonocentesi. I microrganismi più frequentemente isolati a livello placentare sono batteri ed in particolare Neisseria gonorrheae, Mycoplasma hominis, Bacteroides e Chlamydia trachomatis.

Il processo che dal momento dell'infezione porta poi al parto consta di quattro fasi:

A. Modifica della flora vaginale e cervicale/presenza di microrganismi patogeni a livello cervicale;
B. Raggiungimento e colonizzazione della decidua da parte dei batteri, con sviluppo di flogosi locale (deciduite);
C. Raggiungimento del chorion e dell'amnios con potenziale invasione dei vasi fetali e della cavità amniotica (rispettivamente corion-vasculite e amniosite) e quindi infezione intra-amniotica;
D. Raggiungimento del feto con sviluppo di infezioni secondarie come polmoniti, otiti, congiuntiviti che nei casi più gravi si traducono in batteriemia e sepsi;



In ciascuna di queste fasi i batteri possono stimolare la produzione di importanti concentrazioni di mediatori della flogosi (citochine) scatenando la cosiddetta FIRS o "sindrome infiammatoria intrauterina" che si estrinsecherà poi nell'attivazione di macrofagi e neutrofili presenti nella decidua e nel chorion i quali a loro volta favoriranno la produzione di enzimi proteolitici responsabili dei fenomeni di scollamento e rottura delle membrane (pPROM) e quindi di induzione del travaglio, oppure provocheranno disfunzione multiorgano e shock settico.

Quando, al contrario, il meccanismo è su base non infiammatoria possiamo chiamare in causa:

a) Sovradistensione uterina (in genere da polidramnios o gravidanze multiple) che sembra possa stimolare un meccanismo sensibile alla pressione il quale promuove contrattilità uterina e travaglio; inoltre lo stiramento delle membrane amnio-coriali sembra possa stimolare la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte delle stesse membrane,
b) Patologie della cervice

   Rientrano in questo gruppo sia condizioni congenite (ipoplasia cervicale) sia acquisite (precedenti conizzazioni o ripetute dilatazioni cervicali effettuate per interruzione di gravidanza), che si traducono in una situazione di incompetenza cervicale inadatta alla prosecuzione della gravidanza,
c) Ischemia utero-placentare

   Principalmente correlata ad anomalie dell'angiogenesi delle arterie spirali responsabili della maggior incidenza di atero-trombosi,
d) Autoimmunità

   Il presupposto per comprendere questo meccanismo è considerare l'unità feto-

placentare come un "trapianto", per cui anomalie nell'adattamento o nel riconoscimento degli antigeni fetali da parte della madre può portare ad aborti ricorrenti, parto pretermine e ritardo di crescita fetale,

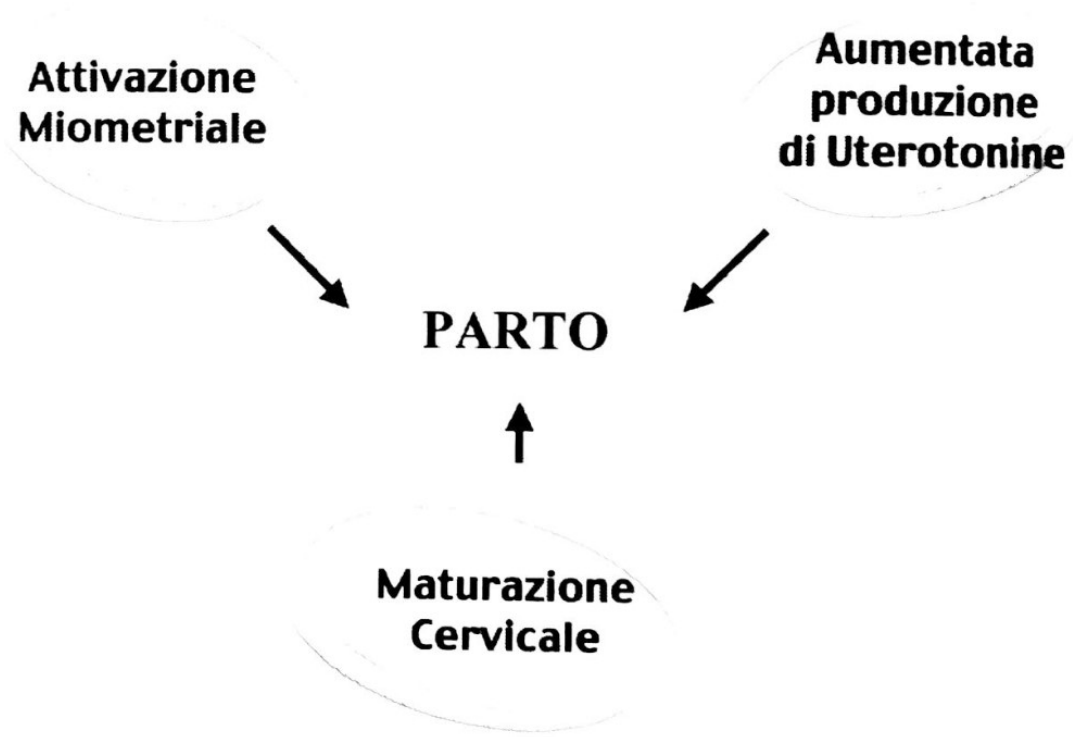
e) Patologia allergica

In questo caso la "plausibilità biologica" del fenomeno è collegata alla presenza di forti concentrazioni di mastociti a livello uterino che, tramite il rilascio di istamina, stimolano le contrazioni miometriali,

f) Forme idiopatiche.



Quale che sia la causa scatenante, i meccanismi che si attivano "a valle" appartengono ad una via comune, identica peraltro nel PARTO PRETERMINE e nel parto a termine:



Per gran parte della gravidanza l'utero si trova in una condizione di "quiescenza" garantita da molteplici meccanismi:

- Variazione del potenziale di membrana a ripose delle fibrocellule muscolari lisce miometriali, che da -40/-50 mV passa a circa -60 mV per poi ridursi nuovamente man mano che ci si avvicina al termine fisiologico della gravidanza; un potenziale più negativo rende più difficile la depolarizzazione e quindi l'attivazione delle cellule;
- Produzione di sostanze capaci di produrre rilasciamento delle fibrocellule tra cui il progesterone (assistiamo ad una produzione pressoché uguale di estrogeni e progesterone fino al 7° mese circa, successivamente la quota di progesterone prodotto tende a ridursi e contemporaneamente si modifica la tipologia di recettori progestinici, recettori che saranno meno sensibili all'ormone; il tutto si traduce in un'esaltazione dell'effetto estrogenico che è quello di favorire invece la contrattilità

del miometrio), ossido nitrico (tramite l'attivazione della guanilciclasi e l'aumento del cGMP riduce la concentrazione di calcio intracellulare), la prostaciclina (agisce tramite aumento dei livelli di cAMP), peptide correlato al paratormone/calcitonina e peptide intestinale vasoattivo,

- Disaggregazione funzionale delle cellule muscolari tramite riduzione delle proteine responsabili delle giunzioni strette intercellulari (in particolare la connessina 43).

Questo stato di quiescenza può essere interrotto da un'attività muscolare prolungata che produce scarso aumento di pressione intrauterina ("contrattura" miometriale), attività assolutamente fisiologica che avvicinandosi al momento del parto lascerà il posto ad un'attività di breve durata, coordinata, dolorosa ed intensa producente aumento della pressione all'interno dell'organo e favorente l'espulsione del feto e degli annessi (contrazione uterina). Il passaggio da contrattura a contrazione in genere avviene di notte, a suggerire un ruolo neuronale in quanto i neuroni sono le uniche cellule aventi attività circadiana indipendente.

Il secondo gruppo di eventi riguarda la cervice uterina, che subisce una serie di modifiche importanti atte a renderla maggiormente distensibile e dilatabile e di conseguenza a favorire il passaggio del feto nel canale del parto (soprattutto il passaggio della testa). La cervice è fisiologicamente composta per la maggior parte da connettivo, con solo un 8% di cellule muscolari, percentuale troppo esigua per poter garantire il contenimento del feto solamente tramite contrazione delle stesse (ed infatti cooperano a questa attività diversi meccanismi tra cui la posizione posteriore rispetto al corpo dell'utero, la lunghezza e la consistenza cervicale); in prossimità del parto ed in cooperazione alle contrazioni uterine si assiste ad una modifica della matrice extracellulare con aumento del contenuto di acqua e riduzione del collagene I e III, aumento di acido ialuronico e proteoglicani ed attivazione degli enzimi proteolitici che si occuperanno poi di degradare

gran parte della matrice producendo disaggregazione connettivale e di conseguenza una serie di modifiche cliniche tra cui centralizzazione e poi anteriorizzazione, appianamento, progressivo rammollimento e raccorciamento dell'organo, dilatazione dell'orifizio uterino interno (definito anche "funneling", fattore predittivo di parto pretermine). L'insieme di questi processi, che chiamiamo maturazione cervicale, può essere assimilato ad una condizione di flogosi localizzata poiché la cervice viene letteralmente invasa da cellule infiammatorie (in particolare neutrofili e macrofagi) responsabili della progressione delle varie fasi.

Il terzo evento rilevante consiste nella produzione di sostanze uterotoniche, in grado cioè di stimolare la contrazione uterina tramite il legame con recettori specifici presenti sul muscolo e quindi di innescare e mantenere attivi i fenomeni del travaglio. Tra queste molecole ricordiamo:

- Prostaglandine

  Il loro metabolismo è mediato fondamentalmente dai tessuti intrauterini, ciascuno dei quali tra l'altro possiede una sua specificità poiché, ad esempio, l'amnios produce principalmente PGE2, la decidua PGF2α, il miometrio la prostaciclina mentre il chorion si occupa della loro inattivazione e degradazione in quanto ricco di prostaglandina deidrogenasi (PGDH). Le prostaglandine vengono prodotte in risposta a stimoli biochimici specifici ma non ancora del tutto conosciuti (si ipotizza un ruolo delle citochine, fattori di crescita e cortisolo ed in questo ultimo caso è da notare come sarebbe proprio il feto a dare avvio al travaglio tramite l'attivazione dell'asse ipotalamo (CRH)- ipofisi (ACTH)- surrene (cortisolo), ipotesi avvalorata dall'evidenza di ritardo/mancato avvio del processo in gravidanze di feti gravemente malformati e particolarmente in caso di anencefalia). Il ruolo di queste proteine nel parto pretermine su base flogistica

è ormai pressoché chiarito in quanto ne è stata rilevata una concentrazione maggiore rispetto alla norma nel liquido amniotico di donne affette da infezioni batteriche e che sono poi andate incontro a travaglio pretermine mentre il loro effetto in caso di parto pretermine non su base infiammatoria è meno evidente,

- Ossitocina

  Prodotta e liberata in maniera pulsatile dalla neuroipofisi materna ma anche da quella fetale e, in aggiunta, da alcuni tessuti intrauterini (decidua e amnios), stimola potentemente la contrattilità miometriale producendo aumento della forza, della durata e della frequenza delle contrazioni attraverso il legame con recettori specifici distribuiti principalmente a livello del corpo e del fondo uterino (recettori che decrescono progressivamente "scendendo" verso la cervice). Oltre all'aumento della produzione dell'ormone si può rilevare un aumento della concentrazione recettoriale che subisce un incremento progressivo all'aumentare dell'età gestazionale raggiungendo i massimi livelli in prossimità del parto; in ultimo è da riportare un effetto paracrino che esita nell'amplificazione del processo di produzione delle prostaglandine.

L'ultimo aspetto è quello dell'attivazione delle membrane amnio-coriali e della decidua, strutture che nel corso della gravidanza sono fuse mentre in preparazione al parto tendono a separarsi a partire dal segmento uterino inferiore, evento cui può seguire la rottura delle membrane stesse; nella fase di separazione svolgono un ruolo molto importante le fibronectine fetali ovvero "collanti" dell'interfaccia membrane-decidua che tendono a dissolversi in prossimità del parto e che vengono ad oggi considerate come uno degli elementi validi per identificare il rischio di parto pretermine..

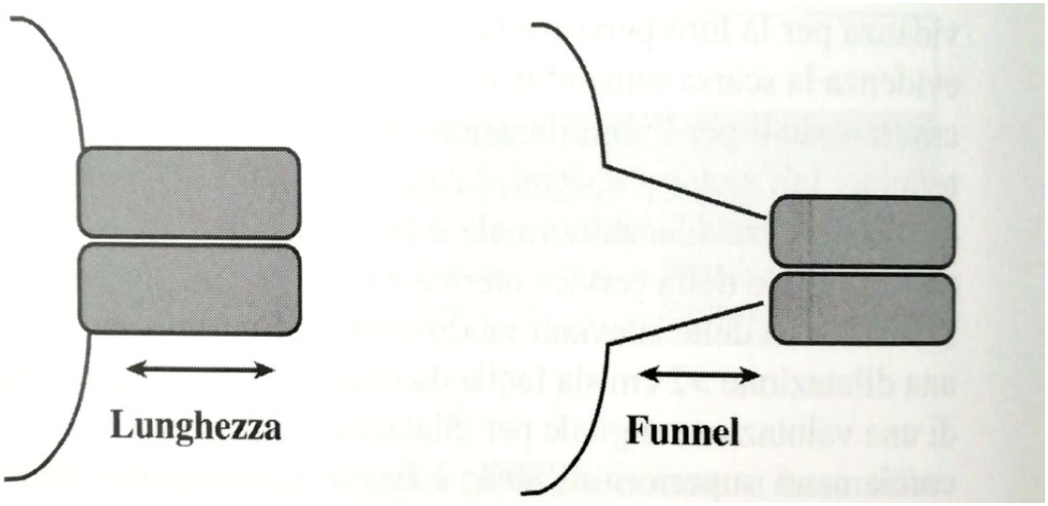
Nel momento in cui questi meccanismi si mettono in moto avremo un primo tempo di

"reversibilità" nel quale l'intervento tempestivo con antinfiammatori, antibiotici e tocolitici può bloccare gli eventi, dopo di che si passa ad una fase di irreversibilità nella quale non sarà possibile in alcun modo scongiurare il parto. **(2;4?)**

1.4 Diagnosi di parto pretermine

L'innesco di un travaglio prematuro si sospetta in presenza di contrazioni uterine dolorose, regolari e persistenti (almeno 4 in 20 minuti oppure 8 in 60 minuti della durata di almeno 30 secondi) insorte tra la 22°e la 34° settimana di gestazione associate a modifiche del collo uterino e/o dilatazione > 2 cm e/o rottura delle membrane; l'iter diagnostico, in questi casi, deve comprendere almeno due passaggi:

- Ecografia transvaginale con valutazione della lunghezza cervicale (cervicometria) e presenza/assenza del funneling (dilatazione e "svasatura" dell'orifizio uterino interno).



L'esame è privo di rischi materno-fetali, semplice, poco costoso, riproducibile e standardizzato (effettuato a vescica vuota tramite scansione longitudinale del canale cervicale, consente di ottenere immagini di qualità elevata e di effettuare una

valutazione dinamica del canale e della dilatazione dell'orifizio interno non ottenibile con l'esame digitale); può essere richiesto in due condizioni cliniche differenti: paziente sintomatica (ovvero con attività contrattile in corso nella quale si rende necessaria una diagnosi differenziale tra inizio di travaglio pretermine e fisiologica attività miometriale. In queste donne una cervice corta cioè <20-25 mm consente di identificare soggetti a rischio con una sensibilità compresa tra 60-90%) e paziente asintomatica (in questo caso l'ecografia ha valore di screening e viene in genere effettuata nel corso nei normali controlli del II° trimestre; la sensibilità predittiva di parto pretermine di una cervice con lunghezza ridotta è pari al 30-60% e non sembra migliorare con la ripetizione seriata dell'esame).

Vanno considerati elementi patologici una cervicometria <2.5 cm e comparsa/ampliamento del funneling >50%; va rilevata inoltre l'eventuale protrusione o scollamento delle membrane (anch'essi segni predittivi importanti),

- dosaggio della fibronectina fetale: glicoproteina che agisce come collante tra decidua e corion e che ritroviamo fisiologicamente nelle secrezioni cervico-vaginali fino alla 16° settimana (poiché non è ancora avvenuta completa fusione tra membrane e decidua), per poi scomparire e riapparire all'inizio del travaglio di parto (quando cioè iniziano i fenomeni di disgiunzione di tale interfaccia).

  Sono considerati positivi valori >50 ng.ml ma a causa della scarsa specificità del rialzo (può essere rilevato infatti anche in presenza di altri liquidi organici come sangue o sperma, in caso di dilatazione cervicale o nel corso di contrazioni) questo parametro ad oggi viene utilizzato solo se negativo, ovvero dosata successivamente all'ecografia (risultata negativa rispetto ai segni precedentemente citati) consente di escludere il parto pretermine nel 99% dei casi.

La valutazione della probabilità di partorire prematuramente si basa inoltre su fattori di rischio clinici come gravidanza multipla, anamnesi positiva per pregressi parti pretermine (aspetto più rilevante) o sanguinamenti vaginali (sensibilità 20-60%). **(2;3)**

1.5 Strategie di prevenzione

Le possibilità a nostra disposizione sono ascrivibili a tre gruppi:

A. Prevenzione primaria: lavoriamo su fattori di rischio conosciuti (infezioni, patologie cervicali, ecc.),
B. Prevenzione secondaria: monitoraggio ostetrico/farmacologico delle gravidanze a rischio,
C. Prevenzione terziaria: interventi "attivi" effettuati in pazienti che hanno manifestato uno o più segni di minaccia di travaglio prematuro; le alternative, in questo senso, sono essenzialmente due:
   • terapia farmacologica (tocolisi),
   • terapia meccanica.

La terapia tocolitica, ovvero l'inibizione delle contrazioni uterine attraverso la somministrazione di farmaci, deve essere effettuata solo in presenza di >4 contrazioni/20 min con cervicometria < 25 mm e/o dilatazione ≥ 4 cm, tra la 24-34° settimana di gestazione (limite inferiore legato alla vitalità fetale, limite superiore legato alla capacità di respirazione autonoma); la scelta viene effettuata sulla base delle condizioni della paziente, valutando rischi e benefici dell'intervento in quanto tutte le molecole utilizzabili sono potenzialmente gravate da effetti collaterali. Tra queste ricordiamo:

 agonisti dei recettori β2 adrenergici (orciprenalina, ritodrina cloridrato,

salbutamolo solfato, terbutalina).

L'attivazione di questi recettori riduce il livello di calcio all'interno delle fibre muscolari miometriali ma nessuna di queste molecole è utero-specifica quindi assieme all'effetto tocolitico avremo vasodilatazione generalizzata con ipotensione e riduzione della gittata cardiaca materna di circa 40-60% cui si aggiunge aumento della richiesta di ossigeno e diminuzione della perfusione coronarica (con aumento del rischio di sviluppare episodi ischemici miocardici) ed edema polmonare acuto a causa dell'effetto antinatriuretico di queste molecole.

 Magnesio solfato

Riduce anch'esso il flusso di calcio intracellulare promuovendone nel contempo il reuptake all'interno del reticolo sarcoplasmatico; usato per brevi periodi e a dosi adeguate è sicuro (carico di 4g in 20-30 min seguito da 1g/ora per max 24 ore) ma l'eccesso provoca collaterali importanti sia materni (paralisi respiratoria, narcosi, modifiche elettrocardiografiche fino all'asistolia), sia neonatali (depressione respiratoria, ileo da meconio, ipotonia, alterazioni della frequenza cardiaca). Va segnalato l'effetto neuroprotettivo per il prematuro poiché riduce il rilascio di glutammato a livello del sistema nervoso centrale riducendo il rischio di paralisi cerebrale ed emorragia intraventricolare.

 Inibitori della sintesi delle prostaglandine (indometacina)

Inibiscono le ciclossigenasi, enzimi responsabili della conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine, la cui attività principale è quella di stimolare la contrattilità uterina e la maturazione cervicale. Questo farmaco è relativamente sicuro per la madre ma il suo utilizzo è gravato da molti collaterali neonatali tra cui chiusura precoce del dotto di Botallo, ipertensione polmonare ed oligoamnios e più

raramente enterocolite necrotizzante, emorragie intraventricolari ed ittero (dopo le 32 settimane, peraltro, non dovrebbe essere utilizzata poiché il dotto di Botallo è molto più sensibile alla riduzione delle prostaglandine).

 Calcio antagonisti (nifedipina e nicardipina)

Sono tra le molecole più sicure nel trattamento della minaccia di parto pretermine, per le quali non sono stati dimostrati effetti cardiotossici materni né fetali (è possibile comunque che si verifichi una ipotensione da vasodilatazione e riduzione delle resistenze vascolari in quanto non sono molecole utero-specifiche).

 Antagonisti dell'ossitocina (atosiban)

La sua azione invece è fortemente utero-specifica perché blocca i recettori dell'ossitocina presenti sulle cellule miometriali e sulle membrane amnio-coriali impedendo all'ossitocina di promuovere il travaglio; in questo caso i collaterali materni sono di lieve entità mentre non ne sono stati dimostrati a carico del feto.

La terapia tocolitica non dovrebbe mai essere prolungata oltre le 48 ore (a causa della tossicità che può insorgere caratteristicamente dopo questo intervallo di tempo e in considerazione del fatto che, secondo vari studi effettuati in proposito, non sia in grado di prolungare in modo significativo la gravidanza); questo tempo è comunque sufficiente ad intraprendere terapie mirate ad aumentare le chance di sopravvivenza del neonato (quindi un singolo ciclo di steroidi per favorire la maturazione polmonare con eventuale terapia antibiotica in caso di pPROM o, a membrane integre, in caso di tampone) e/o ad organizzare il trasferimento in centri adatti alle cure potenzialmente necessarie nel post-partum.

Altri farmaci che è possibile utilizzare sono il progesterone/progestinici di sintesi, capaci di inibire la maturazione cervicale, di favorire la quiescenza miometriale (inibendo l'azione delle prostaglandine, modificando l'organizzazione delle strutture delle fibre muscolari ed inibendo l'azione delle gap-junctions), di sopprimere la sintesi e la funzionalità dei recettori

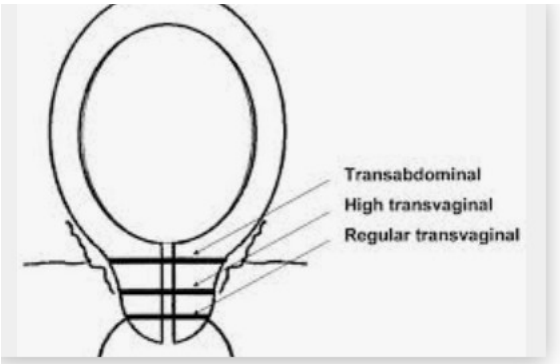
dell'ossitocina e di agire come modulatori negativi dell'infiammazione; la somministrazione può avvenire per via intra-muscolare, orale o vaginale anche se tendenzialmente si preferisce quest'ultima in quanto viene bypassato il primo passaggio epatico con aumento della biodisponibilità e, nello stesso tempo, si riducono i collaterali tipici della somministrazione orale (sonnolenza, cefalea, stanchezza). L'utilizzo del progesterone si è dimostrato efficace nel ridurre il tasso di parto pretermine nelle pazienti a rischio asintomatiche ma la sua efficacia è meno chiara in presenza di pazienti sintomatiche con minaccia di parto pretermine. **(1;5)**

La seconda possibilità di approccio, quella "meccanica", prevede invece:

 Cerchiaggio cervicale

Procedura chirurgica che trova indicazione nell'incompetenza cervico-istmica (potenzialmente correlata a curettage, conizzazione, diatermocoagulazione, amputazione cervicale) in quanto possibile causa di aborto tardivo o parto pretermine. Il cerchiaggio può essere effettuato in elezione (in base ad anamnesi positiva per precedente aborto tardivo o parto pretermine) tipicamente fra la 12° e la 16° settimana, oppure come procedura d'emergenza (in presenza di dilatazione cervicale >1-2cm, con o senza protrusione delle membrane oltre l'ostio cervicale esterno previa sedazione delle contrazioni tramite tocolisi), per via vaginale (attraverso le tecniche di Shirodkar- ovvero inserimento della fettuccia sopra i legamenti cardinali previa mobilizzazione vescicale- o di Mc Donald- a livello della giunzione cervico- vaginale- e non oltre la 24° settimana per il rischio concreto di indurre una pPROM un parto pretermine tramite l'esecuzione delle manovre chirurgiche), oppure per via addominale (in caso di fallimento di cerchiaggio vaginale, in presenza di cicatrici o lacerazioni estese o in caso di cervice ipoplasica; utilizzabile al massimo entro la 14°

settimana e prevede l'applicazione del filamento a livello della giunzione cervico-istmica ed è necessario, in questo caso, l'effettuazione di taglio cesareo per l'espletamento del parto).



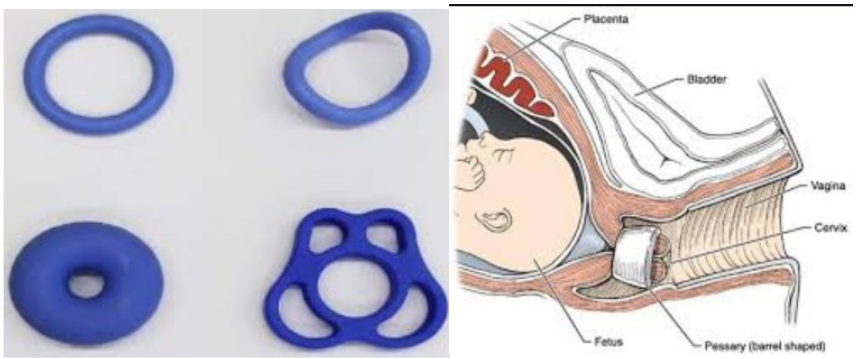
Il cerchiaggio cervicale è controindicato in caso di attività contrattile pretermine, evidenza clinica di corioamniosite, compromissione o morte fetale endouterina, sanguinamento vaginale, pPROM, in caso di contrazioni non riducibili con tocolisi, pena lo sviluppo di gravi lesioni uterine. Il cerchiaggio va comunque rimosso al termine della gravidanza o quando si dovesse decidere di interromperla **(3)**

 Pessario cervicale

1.6 Focus sul pessario

Dispositivo che nasce attorno agli anni '50, originariamente utilizzato per il prolasso urogenitale, ha recentemente trovato impiego nel trattamento non invasivo della minaccia di parto pretermine in donne con incompetenza cervicale.

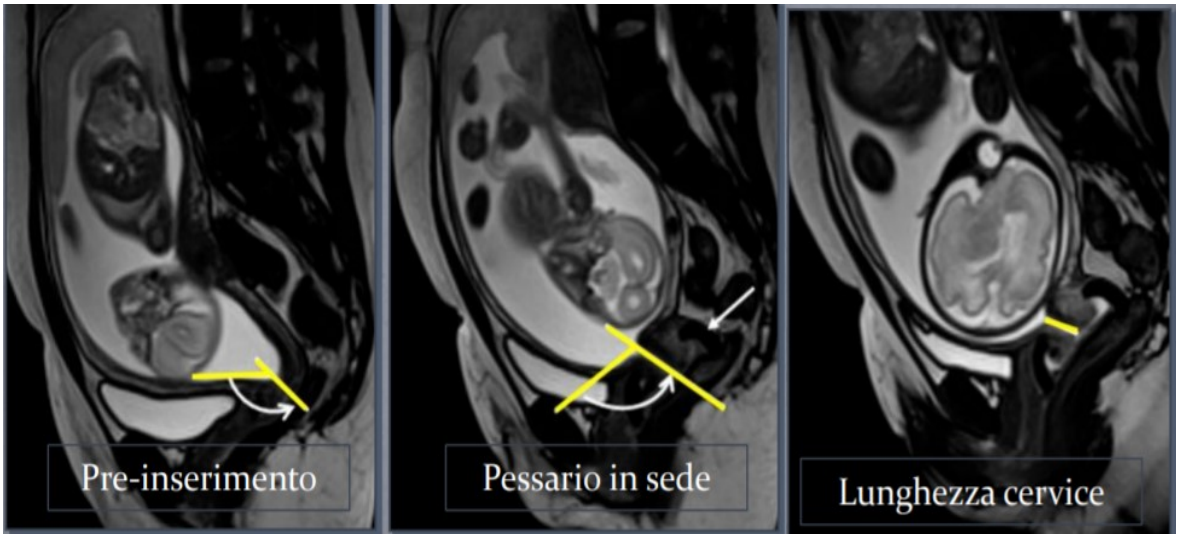
Si tratta di uno strumento flessibile in silicone, più frequentemente con forma di anello, inserito attorno alla cervice uterina allo scopo di mantenerla chiusa (più nel dettaglio: previa lubrificazione si posiziona la porzione con il diametro minore verso la cervice e quella con il diametro maggiore verso il sacro, quindi si verifica il corretto inserimento tramite un esame clinico o un'ecografia transvaginale); non è necessaria alcun tipo di analgesia o anestesia ma occorre escludere la coesistenza di infezioni cervico-vaginali attraverso l'effettuazione di un tampone e, nel caso fosse positivo, dilazionare l'inserimento del pessario di una settimana, nel corso della quale va effettuata una terapia antibiotica.



La rimozione viene effettuata in genere alla 37° settimana di gestazione a meno che non sia partito il travaglio, si sia deciso di effettuare un taglio cesareo o nel caso in cui si sia verificata pPROM o un sanguinamento vaginale.

La modalità attraverso cui il pessario riuscirebbe a garantire la prosecuzione della gravidanza non è nota ma sono state effettuate diverse ipotesi che chiamano in causa la modifica dell'angolo cervico-uterino con riduzione del contatto tra membrane amnio-coriali/vagina e quindi con i batteri vaginali (effetto peraltro dimostrato da un precedente studio che rivelava attraverso l'esecuzione di ecografia transvaginale e risonanza magnetica l'effettiva modifica dell'angolo cervico-uterino e "l'allungamento" cervicale), la protezione del tappo mucoso cervicale (importante per preservare l'utero da infezioni ascendenti), la riduzione del riflesso di Ferguson (attivato dalla pressione sulle pareti vaginali/cervicali, stimola ipotalamo e

ipofisi a produrre ossitocina tramite un feedback positivo), l'ispessimento e l'edemizzazione del collo dell'utero. **(6;7)**



Sebbene questo strumento sembra rappresentare un valido aiuto utilizzabile soprattutto nelle donne con patologie cervicali che ne abbiamo inficiato la continenza (grazie alla sua azione di tipo meccanico e quindi non gravata dai potenziali collaterali associati ai farmaci, alla scarsa invasività della procedura per inserirlo e quindi alla relativa facilità di utilizzo), analizzando i principali lavori che sono stati svolti negli ultimi venti anni in merito emergono solo labili dati in favore dell'uso del pessario nell'approcciare situazioni come riduzione della lunghezza cervicale o presenza di funneling, precedenti conizzazioni, storia di aborto tardivo o parto pretermine, e quasi mai statisticamente significativi, specialmente quando lo studio ne confrontava gli effetti con quelli derivanti dall'uso di farmaci ormai ampiamente validati come il progesterone.

A questo proposito, relativamente a gravidanze singole sono stati analizzati cinque studi che prevedevano popolazioni omogenee suddivise in due gruppi differenti, un primo gruppo cui sarebbe stato inserito il pessario e un secondo gruppo di controllo; gli outcomes considerati prevedevano il tasso di parti prematuri (<34°/37° settimane gestazionali), l'eventuale

necessità di interventi di altra natura (terapia steroidea o tocolitica), la comparsa di complicanze ostetriche (infezioni, sanguinamenti, pPROM) o neonatali, effetti collaterali direttamente correlabili al pessario o rimozione dello stesso.

Dei cinque studi considerati soltanto due riportano differenze riguardo l'efficacia preventiva del pessario rispetto al parto pretermine <34°SG e riguardo il miglioramento degli outcomes neonatali; d'altro canto soltanto due studi riferiscono di problemi (in particolar modo a livello vaginale) nelle donne portatrici mentre nessuno riporta peggioramento degli outcomes neonatali. **(9;10;11;12;13)**

Allo stesso modo sono stati considerati cinque lavori basati su dati raccolti in gravidanze gemellari allo scopo di studiare le possibili differenze in termini di tasso di parto pretermine, comorbidità ostetriche o neonatali, effetti collaterali strettamente dipendenti dall'inserimento del pessario (disturbi vaginali, lesioni delle pareti vaginali, perdite patologiche dai genitali esterni, dolore, infezioni o discomfort) o complicanze di neonatali; in uno di questi **(14)** si sono avute evidenze significative in donne con cervicometria <38 mm relativamente agli outcomes neonatali e alla riduzione del tasso di parto pretermine < 28 e <32 settimane gestazionali, mentre un secondo lavoro ha messo in luce una riduzione del parto pretermine <34 settimane gestazionali con risvolti positivi rispetto al peso del neonato e alla percentuale di insorgenza di sepsi ed enterocolite ed evidenze di un tasso maggiore di ospedalizzazioni nelle pazienti del gruppo di controllo rispetto alle portatrici di pessario per nuove minacce di parto pretermine. **(18)**

Interessante è infine il lavoro di Pratcorona, Goya et al. nel quale si sono ottenuti risultati incoraggianti dall'utilizzo del pessario in donne che non avessero partorito dopo minaccia di travaglio pretermine trattata per 48 ore con tocolitici (atosiban): in particolar modo si è ottenuta una riduzione significativa del tasso di parto pretermine < 37 settimane gestazionali,

riduzione della ricorrenza di minaccia di travaglio pretermine e riduzione di pPROM, il che suggerisce un possibile beneficio del trattamento di tipo meccanico solo dopo una terapia farmacologica specifica per il problema sviluppato dalla donna (anche in ragione del fatto che la presenza di contrazioni attive e prolungate, di dilatazione cervicale ≥4 cm, di infezioni corion-amniotiche controindicano in modo assoluto all'inserimento del pessario). **(8)**

Capitolo 2 – Parte sperimentale

2.1 Premesse

Il parto pretermine è definito come un parto che avviene prima del compimento della 37° settimana di gestazione **(SIGO 2016**). Si stima che il parto pretermine sia responsabile del 70-75% di tutte le morti perinatali e che sia la principale causa di ospedalizzazione neonatale **(GOLDENBERG 2013)**; Il parto pretermine è preceduto in circa il 50% dei casi da un travaglio pretermine **(ACOG 2012),** che si manifesta con contrazioni uterine frequenti associate a modificazioni della cervice uterina o a rottura prematura pretermine delle membrane amniocoriali (pPROM). Si ritiene che circa il 10% delle donne in gravidanza possa manifestare un episodio di minaccia di travaglio pretermine con contestuale ospedalizzazione. Le pazienti che non partoriscono dopo un episodio di minaccia di parto pretermine e che presentano una riduzione della lunghezza cervicale rappresentano un gruppo ad alto rischio per un successivo parto pretermine. Al momento attuale esistono poche strategie terapeutiche evidence-based per questa categoria di pazienti, al di là delle procedure finalizzate alla prevenzione delle complicanze neonatali (utilizzo di corticosteroidi per favorire la maturazione polmonare o del solfato di magnesio come fattore neuroprotettivo). Trial clinici randomizzati controllati hanno infatti riportato risultati poco incoraggianti riguardo l'effetto della somministrazione di progesterone nel ridurre il rischio di parto pretermine dopo un episodio di minaccia di parto pretermine **(Martinez de Tejada 2015, Palacio 2016, Areia 2013).** La tocolisi, inoltre, è raccomandata solo per il tempo necessario alla somministrazione delle profilassi corticosteroidea **(ACOG 2012)**. Trattamenti alternativi sono rappresentati dal cerchiaggio cervicale d'emergenza e dal pessario cervicale: il cerchiaggio cervicale d'emergenza può essere tuttavia utilizzato solo nel caso in cui la donna non presenti contrazioni resistenti al trattamento tocolitico per cui, in definitiva, il suo effetto terapeutico è molto limitato in presenza di minaccia di travaglio

prematuro **(Ciavattini 2016).** Il pessario cervicale è sviluppato invece per "supportare" la cervice in modo meccanico attraverso una chiusura dall'esterno (favorendo anche la protezione del tappo mucoso, il quale gioca un ruolo molto importante nel mantenimento della gravidanza) **(Alfirevic 2013)**. In letteratura, trial clinici randomizzati controllati effettuati in donne asintomatiche con gravidanze singole hanno avuto risultati contraddittori rispetto agli effetti del pessario sul tasso di parti spontanei prima della 34° settimana gestazionale **(Nicolaides 2016; Goya 2012; Hui 2013; Saccone 2017; Dugoff 2018; Saccone 2017).** D'altra parte, esistono scarse evidenze riguardo il ruolo del pessario nella prevenzione del parto pretermine nelle pazienti che hanno avuto un episodio di minaccia di parto pretermine. L'unico trial clinico randomizzato è stato eseguito da Pratcorona et al. nel 2018, evidenziando come il pessario cervicale non sembrava ridurre il tasso di parto pretermine < 34 settimane nelle pazienti con una lunghezza cervicale ridotta dopo un episodio di minaccia di parto pretermine ma era efficace nella prevenzione del parto pretermine < 37 settimane, nella ricorrenza della minaccia di parto pretermine e nella riduzione del tasso di pPROM.

2.2 Obiettivo dello studio

L'obiettivo primario del nostro studio è stato pertanto quello di valutare l'efficacia del pessario cervicale nella riduzione del tasso di parto pretermine prima della 37° settimana di gestazione in donne che non hanno partorito dopo un episodio di minaccia di travaglio pretermine con lunghezza cervicale residua ridotta. L'obiettivo secondario è stato di confrontare gli outcomes ostetrici e neonatali delle pazienti in cui è stato posizionato un pessario cervicale rispetto alle pazienti che sono state gestite mediante un atteggiamento di attesa.

2.3 Materiali e metodi

Disegno dello studio

Studio retrospettivo caso-controllo condotto su donne ricoverate da gennaio 2016 a giugno 2019 presso il nostro centro hub dotato di terapia intensiva neonatale (Clinica di Ostetricia e Ginecologia a prevalente indirizzo ostetrico e gravidanza ad alto rischio - Università Politecnica delle Marche - Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti" di Ancona) per minaccia di parto pretermine a membrane integre tra 24+0 e 33+6 settimane gestazionali.

Criteri di inclusione ed esclusione

La popolazione di studio era costituita da pazienti con diagnosi di minaccia di travaglio pretermine (definita come la presenza di almeno quattro contrazioni uterine dolorose e regolari della durata di 30 secondi e una lunghezza cervicale misurata mediante cervicometria inferiore a 25 mm) che non avessero partorito nelle prime 48 ore dal ricovero.

Sono state escluse le pazienti con rottura delle membrane amniocoriali, dilatazione cervicale > 3 cm, lunghezza cervicale talmente ridotta da rendere impossibile il posizionamento del pessario, cervicometria >25 mm, segni di infezione intrauterina (temperatura materna >38°, aumento della frequenza cardiaca materna > 100 bpm, utero contratto o liquido amniotico maleodorante), anomalie fetali maggiori, morte fetale endouterina, placenta previa o accreta, sanguinamento vaginale attivo, evidenza di protrusione delle membrane dall'orifizio uterino esterno o presenza di cerchiaggio cervicale.

Descrizione delle procedure

Al momento del ricovero tutte le donne sono state sottoposte a un esame vaginale con speculum per determinare se fosse presente protrusione o rottura prematura delle membrane,

a un'esplorazione vaginale per valutare la situazione locale della cervice e in particolare la dilatazione cervicale espressa in cm, a un esame obiettivo completo per valutare la presenza di altri segni o sintomi specifici e a un'ecografia per determinare il numero di feti e loro vitalità, la presenza di malformazioni evidenti ed incompatibili con la vita e la cervicometria (misurata a livello del fornice vaginale anteriore tramite una scansione sagittale con i calipers a livello dell'orifizio uterino interno ed esterno, riportando la minore di tre misurazioni). Al momento del ricovero è stato inoltre eseguito un prelievo ematico per la determinazione dell'emocromo e dei livelli di proteina C reattiva (PCR), un tampone cervico-vaginale completo e un'urinocoltura.

Il trattamento standard per la minaccia di parto pretermine secondo i nostri protocolli prevede tocolisi per 48 ore mediante atosiban e.v, profilassi corticosteroidea per la maturazione polmonare fetale steroidi (due dosi i.m. di betametasone da 12 mg a distanza di 24 ore) e infusione e.v. di solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale nel caso in cui l'età gestazionale fosse inferiore a 32 settimane; la decisione di somministrare antibiotici o meno è stata valutata caso per caso considerando le condizioni fisiche delle pazienti, la conta leucocitaria (cell/mcL), i livelli di PCR (mg/dL), la positività del tampone cervico-vaginale o dell'urinocoltura.

La gestione clinica in termini di posizionamento o meno del pessario cervicale è stata individualizzata, dopo una discussione informata tra la paziente e un clinico esperto, raccogliendo un adeguato consenso informato. Le pazienti in cui è stato posizionato il pessario hanno costituito il gruppo di studio mentre le pazienti in cui è stato preferito un atteggiamento di attesa hanno costituito il gruppo di controllo.

Il pessario di Arabin è un pessario a forma di doppio anello costituito da silicone non-allergico, morbido e flessibile. La misura di pessario più adatta ad ogni singola paziente è

stata valutata mediante un'esplorazione vaginale e successivamente il pessario è stato piegato e posizionato attorno alla cervice.

Il pessario è stato mantenuto in sede fino alla 37° settimana di gestazione o fino al momento del parto (la data di rimozione del pessario, i motivi della rimozione e l'eventuale re-inserimento di un nuovo pessario sono sempre stati riportati). Al di là di questo specifico presidio, le donne hanno ricevuto comunque i trattamenti normalmente previsti dal protocollo per la minaccia di parto pretermine.

Variabili ed outcome

Le variabili considerate sono state:

- Età materna
- BMI
- Etnia
- Abitudine tabagica
- Utilizzo di droghe
- Livello di istruzione
- Gravidanza ottenuta mediante procreazione medicalmente assistita (PMA)
- Pregresso parto pretermine
- Pregressa pPROM
- Pregresso cerchiaggio cervicale
- Pregresso aborto tardivo
- Precedente chirurgia cervicale (curettage, conizzazioni, dilatazioni cervicali)
- Intervallo dalla precedente gravidanza
- Diagnosi di poliamnios
- Presenza di anomalie uterine

- Presenza di fibromi uterini
- Complicanze ostetriche (disordini ipertensivi della gravidanza, diabete gestazionale)
- Diagnosi di infezioni genitali o urinarie

L'outcome primario è stato il tasso di parto pretermine prima della 37° settimana di gestazione. Gli outcome secondari sono stati il tasso parto pretermine prima della 34°, della 32° o della 28° settimana gestazionale, le settimane gestazionali al parto, l'intervallo di tempo intercorso tra il ricovero e il parto, il numero di ricoveri, il peso neonatale alla nascita e gli outcome neonatali (morte fetale/neonatale, Apgar score al 1° minuto e al 5° minuto dalla nascita, una diagnosi di enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare, sindrome da distress respiratorio, displasia broncopolmonare, retinopatia, ricovero in terapia intensiva neonatale, necessità di fototerapia o di terapie per sepsi o ventilazione meccanica).

Analisi statistica

Il software statistico utilizzato è stato SPSS versione 27.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La distribuzione di ciascuna variabile è stata valutata con il test D'Agostino-Pearson: le variabili con distribuzione normale sono state riportate come media ± deviazione standard (DS), mentre le variabili a distribuzione non-normale sono state riportate come mediana e range interquartile (IQR). Le variabili qualitative sono state riportate come numero e percentuale. Il test chi-quadro, il test di Mann-Whitney o il test ANOVA sono stati usati per il confronto tra le variabili (analisi bivariata). Un matching mediante il calcolo del propensity score è stato utilizzato per stimare l'effetto del pessario cervicale prendendo in considerazione potenziali fattori confondenti emersi dall'analisi bivariata. Una analisi di Kaplan-Meier è stata eseguita per confrontare la probabilità di prosecuzione della gravidanza tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo rispetto alle settimane gestazionali al parto. Un valore di p inferiore a 0.05 è stato considerato come statisticamente significativo.

2.4 Risultati

Nel periodo dello studio un totale di 146 donne con diagnosi di minaccia di parto pretermine che non hanno partorito entro 48 ore dal ricovero e che soddisfacevano i criteri di inclusione ed esclusione sono state incluse nello studio.

Nell'intera popolazione di studio l'età materna media ± DS era di 33.1 ± 5.3 anni e l'età gestazionale media ± DS al momento del ricovero era di 28.9 ± 2.8 settimane. Un totale di 29 donne (19.9%) presentava una gravidanza gemellare. La tabella 1 riporta le caratteristiche di background e cliniche dell'intera popolazione di studio. La lunghezza cervicale media al momento del ricovero era di 16.1 ± 5.8 mm con presenza di funneling nel 60% dei casi. La profilassi corticosteroidea è stata somministrata in 141 donne (96.6%) e la terapia tocolitica con atosiban i.v. per 48 ore in 126 casi (86.3%); il magnesio solfato per la neuroprotezione fetale è stato somministrato in 12 casi (8.2%) nei quali si era manifestato un travaglio pretermine che ha portato ad un parto entro 32 settimane di gestazione. In presenza di tampone cervico-vaginale o urinocoltura positiva sono stati somministrati antibiotici, per un totale di 68 donne (46.6%). In particolare, 57 pazienti mostravano positività al tampone cervico-vaginale (39.0%), 20 pazienti mostravano positività all'urinocoltura (13.7%) e nove pazienti ad entrambi (6.2%). Il progesterone è stato somministrato in 76 casi (52.1%): in 41 casi (28.1%) per via vaginale, in 31 donne (21.2%) i.m. e in 4 (2.7%) casi in entrambi i modi. La degenza ospedaliera mediana (IQR) è stata di 8 (5-12) giorni.

Il pessario cervicale è stato inserito in 70 pazienti (47.9%) ad un'età gestazionale media ± DS di 28.3 ± 2.3 settimane; queste pazienti sono state considerate come gruppo di studio, mentre le rimanenti 76 (52.1%) sono state considerate come gruppo di controllo. La lunghezza cervicale media ± DS al momento dell'inserimento del pessario era di 15.5 ± 6.0 mm, con presenza di funneling in 38 casi (54.3%). Nessuna complicanza legata all'utilizzo del pessario è stata riscontrata.

Il confronto tra le caratteristiche di background e cliniche dei due gruppi è riportato in Tabella 2. Le pazienti incluse nel gruppo di studio presentavano un'età gestazionale al ricovero inferiore rispetto al gruppo di controllo (27.8 ± 2.3 weeks vs 29.8 ± 2.8 weeks, $p < 0.001$), una lunghezza cervicale inferiore al momento del ricovero (14.4 ± 5.3 mm vs 17.8 ± 5.9 mm, p= 0.0003) e un tasso maggiore di funneling (58.6% vs 25.0%). Antibiotici e progesterone sono stati somministrati più frequentemente nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo: rispettivamente 58.6% vs 35.5% (p=0.0086) e 64.3% vs 40.7% (p=0.0072). Dato che queste variabili possono essere considerate come fattori confondenti rispetto al parto pretermine, abbiamo eseguito un matching mediante il propensity score con una tolleranza dello 0.01, ottenendo un totale di 28 pazienti nel gruppo di studio "matched" e 28 pazienti nel gruppo di controllo "matched". La Tabella 3 riporta il confronto delle caratteristiche di background e cliniche nei gruppi di studio "matched": non sono state evidenziate differenze.

Gli outcome primari e secondari sono stati confrontati tra il gruppo di studio matched e il gruppo di controllo matched (Tabella 4). Il tasso di parto pretermine <37 settimane gestazionali non era differente tra il gruppo di studio matched e il gruppo di controllo matched (32.1% vs. 39.3%, p = 0.78), come anche le settimane gestazionali al parto (37.6 ± 3.1 settimane vs. 36.6 ± 3.8 settimane, p = 0.26), l'intervallo dal ricovero al parto (68.8 ± 29.0 giorni vs. 58.1 ± 33.6 giorni, p = 0.21) e gli outcome neonatali. L'analisi di Kaplan-Meier non ha mostrato differenze tra il gruppo di studio matched e il gruppo di controllo matched (logrank test, p = 0.24) (Figura 1).

2.5 Discussione

I risultati del presente studio dimostrano come il posizionamento del pessario non sembra essere efficace nel prevenire il parto pretermine nelle pazienti sintomatiche che hanno presentato un episodio di minaccia di travaglio pretermine. In particolare, non sono state evidenziate differenze in termine di tasso di parto pretermine, di settimane gestazionali al parto, di intervallo tra ricovero e parto e di outcome neonatali. Il gruppo di studio non ha riportato complicanze legate al posizionamento del pessario.

Tali risultati sono parzialmente in linea con quanto già riportato in letteratura. L'unico studio condotto sull'argomento è quello di Pratcorona et al. del 2018. Gli autori riportavano infatti come il posizionamento del pessario cervicale non riduceva il tasso di parto pretermine prima delle 34 settimane gestazionali ma forniva un beneficio nel tasso di parto pretermine prima delle 37 settimane gestazionali, nella ricorrenza di parto pretermine e nel tasso di pPROM.

Riguardo la scelta di posizionare o meno il pessario, l'analisi dei nostri dati ha messo in evidenza come un pessario sia stato più frequentemente posizionato in caso di ridotta epoca gestazionale al momento del ricovero, di cervicometria inferiore e di più frequente riscontro di funneling. Tali condizioni possono agire come fattori confondenti riguardo la reale efficacia del pessario nel prevenire il parto pretermine. A tal proposito, abbiamo condotto una analisi secondaria dopo appropriato matching secondo il propensity score, in modo tale da poter confrontare due gruppi il più possibile omogenei. Dopo tale analisi, tuttavia, gli outcome ostetrici e neonatali sono risultati sovrapponibili. Questo approccio rafforza l'apparente risultato secondo il quale il pessario non sembra essere efficace per questo sottogruppo di pazienti.

Il punto di forza principale del nostro studio è stato quello di aver riportato l'esperienza clinica in condizioni reali, al di là di setting predefiniti, in modo tale da rispecchiare

l'effettivo utilizzo di tale dispositivo nella pratica quotidiana. La rigorosa analisi statistica eseguita sostiene i dati del nostro studio. Il limite da riconoscere è quello della numerosità campionaria, in quanto i gruppi matched erano costituiti da un numero relativamente ristretto di pazienti incluse. Saranno necessari ulteriori studi con numerosità maggiore per confermare tali risultati.

2.6 Conclusioni

In conclusione, il posizionamento di un pessario cervicale nelle pazienti sintomatiche con episodio di minaccia di parto pretermine non esitato in parto entro 48 ore dal ricovero non sembra essere efficace nella prevenzione del parto pretermine e non determina alcuna differenza negli outcome neonatali. Tale posizionamento non sembra tuttavia determinare alcuna complicanza per le pazienti. La reale efficacia di tale presidio deve essere confermata da futuri studi.

Tabella 1 – Caratteristiche di background e cliniche della popolazione di studio (n = 146)
I dati sono riportati come media ± DS, mediana (IQR) o n (%), come appropriato

Caratteristica	**Popolazione di studio (n=146)**
Età (anni)	33.1 ± 5.3
Etnia	
Caucasica	136 (93.2%)
Africana	3 (2.1%)
Asiatica	3 (2.1%)
Medio-orientale	3 (2.1%)
Sud America	1 (0.7%)
Livello di istruzione	
Elementare	2 (1.3%)
SMI	17 (11.6%)
SMS	81 (55.5%)
Laurea	46 (31.5%)
Numero delle precedenti gravidanze	1 (0-2)
Primigravida	66 (45.2%)
Pregresso taglio cesareo	16 (11.0%)
Pregresso aborto spontaneo	45 (30.8%)
Pregressa morte endouterina	0 (0%)
Pregressa IVG	9 (6.2%)
Pregressa gravidanza ectopica	2 (1.4%)
Pregresso parto a termine	56 (38.4%)
Intervallo dalla precedente gravidanza ≤ 6 mesi	15 (10.3%)
Intervallo dalla precedente gravidanza ≥ 7 mesi	60 (41.1%)
Gravidanza ottenuta mediante PMA	11 (7.5%)
BMI (pregravidico)	21.6 (19.5-23.8)
BMI (al ricovero)	25.0 (22.5-28.0)
Fumo	5 (3.4%)
Abuso di sostanze	0 (0%)
Pregresso parto pretermine	7 (4.8%)
Pregresso aborto tardivo	4 (2.7%)
Pregresso cerchiaggio cervicale	0 (0%)
Pregressa conizzazione	5 (3.4%)
Pregressa chirurgia cervicale	32 (21.9%)
Malformazioni uterine	4 (2.7%)
Fibromatosi uterina	19 (13.0%)
Disordini ipertensivi della gravidanza	6 (4.1%)
Diabete gestazionale	18 (12.3%)
Poliamnios	7 (4.8%)
Infezioni genitali	11.1 ± 1.1
Infezioni urinarie	11.1 ± 1.1
Hb al ricovero (g/dl)	11433 ± 4297
Hb al parto/dimissione (g/dl)	11217 ± 3608
WBC al ricovero (cell/mcL)	0.4 (0.3-1.0)
WBC al parto/dimissione (cell/mcL)	0.3 (0.3-0.7)

Tabella 2 – Confronto delle caratteristiche di background e cliniche tra il gruppo di studio (n = 70) e il gruppo di controllo (n = 76).

I dati sono riportati come media ± DS, mediana (IQR) o n (%), come appropriato

Caratteristica	Gruppo di studio (n = 70)	Gruppo di controllo (n = 76)	p
Età (anni)	32.7 ± 4.9	33.4 ± 5.6	0.44
Etnia			
Caucasica	64 (91.4%)	72 (94.7%)	0.65
Africana	1 (1.4 %)	2 (2.7%)	0.98
Asiatica	4 (5.8%)	1 (1.3%)	0.30
Medio-orientale	1 (1.4 %)	0 (0%)	0.98
Sud America	0 (0%)	1 (1.3%)	0.96
Livello di istruzione			
Elementare	0 (0%)	2 (2.6%)	0.52
SMI	6 (8.6%)	11 (14.5%)	0.39
SMS	43 (61.4%)	38 (50.0%)	0.22
Laurea	21 (30.0%)	25 (32.9%)	0.84
Durata del ricovero (giorni)	8 (6-11)	8 (4-13)	0.56
Numero di ricoveri	1 (1-2)	2 (1-2)	0.12
Numero delle precedenti gravidanze	1 (0-1)	1 (0-2)	0.27
Primigravida	34 (48.6%)	32 (42.1%)	0.53
Pregresso taglio cesareo	8 (11.4%)	7 (9.2%)	0.87
Pregresso aborto spontaneo	17 (24.3%)	28 (36.8%)	0.15
Pregressa morte endouterina	0 (0%)	0 (0%)	-
Pregressa IVG	5 (7.1%)	4 (5.3%)	0.91
Pregressa gravidanza ectopica	0 (0%)	2 (2.6%)	0.52
Età gestazionale al ricovero (settimane)	27.8 ± 2.3	29.8 ± 2.8	<0.001
Gravidanza gemellare	10 (14.3%)	19 (25.0%)	0.16
Cervicometria al ricovero	14.4 ± 5.3	17.8 ± 5.9	0.0003
Presenza di funneling	41 (58.6%)	19 (25.0%)	0.0001
Pregresso parto a termine	25 (35.7%)	31 (40.8%)	0.64
Intervallo dalla precedente gravidanza ≤ 6 mesi	7 (10.0%)	8 (10.5%)	0.86
Intervallo dalla precedente gravidanza ≥ 7 mesi	24 (34.3%)	36 (47.4%)	0.15
Gravidanza ottenuta mediante PMA	4 (5.7%)	7 (9.2%)	0.63
BMI (pregravidico)	22.3 ± 4.1	21.7 ± 3.1	0.32
BMI (al ricovero)	25.6 ± 4.1	25.1 ± 3.5	0.37
Fumo	4 (5.7%)	5 (6.6%)	0.63
Abuso di sostanze	0 (0%)	0 (0%)	
Pregresso parto pretermine	3 (4.3%)	4 (5.3%)	0.92
Pregresso aborto tardivo	1 (1.4%)	3 (3.9%)	0.67
Pregresso cerchiaggio cervicale	0 (0%)	0 (0%)	
Pregressa conizzazione	0 (0%)	2 (2.6%)	0.52
Pregressa chirurgia cervicale	13 (18.6%)	19 (25%)	0.46
Malformazioni uterine	4 (5.7%)	0 (0%)	0.11
Fibromatosi uterina	8 (11.4%)	11 (14.5%)	0.76
Disordini ipertensivi della gravidanza	4 (5.7%)	2 (2.6%)	0.60
Diabete gestazionale	10 (14.3%)	8 (10.5%)	0.66
Poliamnios	3 (4.3%)	4 (5.3%)	0.92
Infezioni genitali	30 (42.8%)	27 (35.5%)	0.46
Infezioni urinarie	10 (14.3%)	10 (13.2%)	0.96
Hb al ricovero (g/dl)	11.2 ± 1.0	11.1 ± 1.2	0.76
Hb al parto/dimissione (g/dl)	11.2 ± 1.1	11.0 ± 1.2	0.31
WBC al ricovero (cell/mcL)	11581 ± 3790	11294 ± 4743	0.69
WBC al parto/dimissione (cell/mcL)	11089 ± 3494	11335 ± 3731	0.69
CRP al ricovero (mg/dl)	0.4 (0.3–0.9)	0.3 (0.3–1.1)	0.64
CRP al parto/dimissione (mg/dl)	0.4 (0.3–0.7)	0.3 (0.3–0.8)	1.00
Terapia antibiotica	41 (58.6%)	27 (35.5%)	0.0086
Somministrazione di progesterone	45 (64.3%)	31 (40.7%)	0.0072

Tabella 3 – Confronto delle caratteristiche di background e cliniche tra i gruppi matched.
I dati sono riportati come media ± DS, mediana (IQR) o n (%), come appropriato

Caratteristica	**Gruppo di studio matched (n = 28)**	**Gruppo di controllo matched (n = 28)**	**p**
Età (anni)	34.0 ± 4.3	32.2 ± 5.5	0.18
Etnia			
Caucasica	27 (96.4%)	27 (96.4%)	0.47
Africana	0 (-)	1 (3.6%)	0.99
Asiatica	0 (-)	0 (-)	-
Medio-orientale	1 (3.6%)	0 (-)	0.99
Sud America	0 (-)	0 (-)	-
Livello di istruzione			
Elementare	0 (-)	1 (3.6%)	0.99
SMI	5 (17.9%)	5 (17.9%)	0.73
SMS	15 (53.6%)	16 (57.1%)	1.00
Laurea	8 (28.5%)	6 (21.4%)	0.76
Durata del ricovero (giorni)	7 (6-9)	7 (5-13)	0.57
Numero di ricoveri	1 (1-2)	2 (1-2)	0.53
Numero delle precedenti gravidanze	1 (0-1)	0 (0-1)	0.45
Primigravida	12 (37.5%)	15 (46.9%)	0.66
Pregresso taglio cesareo	3 (10.7%)	3 (10.7%)	0.57
Pregresso aborto spontaneo	8 (28.6%)	6 (21.4%)	0.75
Pregressa morte endouterina	0 (-)	0 (-)	-
Pregressa IVG	2 (7.1%)	2 (7.1%)	0.60
Pregressa gravidanza ectopica	0 (-)	1 (3.6%)	0.99
Età gestazionale al ricovero (settimane)	28.6 ± 2.2	28.4 ± 2.8	0.78
Gravidanza gemellare	4 (14.3%)	7 (25.0%)	0.50
Cervicometria al ricovero	16.7 ± 4.4	17.0 ± 6.0	0.82
Presenza di funneling	11 (39.3%)	11 (39.3%)	0.78
Pregresso parto a termine	11 (39.3%)	31 (32.1%)	0.78
Intervallo dalla precedente gravidanza ≤ 6 mesi	3 (10.7%)	2 (7.1%)	1.00
Intervallo dalla precedente gravidanza ≥ 7 mesi	11 (39.3%)	13 (46.4%)	0.79
Gravidanza ottenuta mediante PMA	2 (7.1%)	3 (10.7%)	1.00
BMI (pregravidico)	22.2 ± 3.8	22.2 ± 3.1	0.98
BMI (al ricovero)	25.6 ± 3.6	25.7 ± 3.5	0.87
Fumo	0 (-)	2 (7.1%)	0.48
Abuso di sostanze	0 (-)	0 (-)	-
Pregresso parto pretermine	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0.99
Pregresso aborto tardivo	0 (-)	2 (7.1%)	0.48
Pregresso cerchiaggio cervicale	0 (-)	0 (-)	-
Pregressa conizzazione	3 (10.7%)	0 (-)	0.24
Pregressa chirurgia cervicale	7 (25.0%)	5 (17.9%)	0.75
Malformazioni uterine	2 (7.1%)	0 (-)	0.48
Fibromatosi uterina	6 (21.4%)	3 (7.1%)	0.25
Disordini ipertensivi della gravidanza	2 (7.1%)	1 (3.6%)	0.99
Diabete gestazionale	5 (17.9%)	3 (7.1%)	0.41
Poliamnios	2 (7.1%)	2 (7.1%)	0.60
Infezioni genitali	13 (46.4%)	8 (28.6%)	0.27
Infezioni urinarie	5 (17.9%)	4 (14.3%)	1.00
Hb al ricovero (g/dl)	11.2 ± 0.9	11.0 ± 1.2	0.43
Hb al parto/dimissione (g/dl)	11.4 ± 1.0	10.9 ± 1.2	0.09
WBC al ricovero (cell/mcL)	12131 ± 3316	11906 ± 6304	0.87
WBC al parto/dimissione (cell/mcL)	10840 ± 2243	12225 ± 4290	0.14
CRP al ricovero (mg/dl)	0.3 (0.3–0.6)	0.5 (0.3–1.1)	0.09
CRP al parto/dimissione (mg/dl)	0.3 (0.3–0.4)	0.4 (0.3–0.6)	0.27
Terapia antibiotica	14 (50.0%)	12 (42.9%)	0.79
Somministrazione di progesterone	14 (50.0%)	16 (57.1%)	0.79

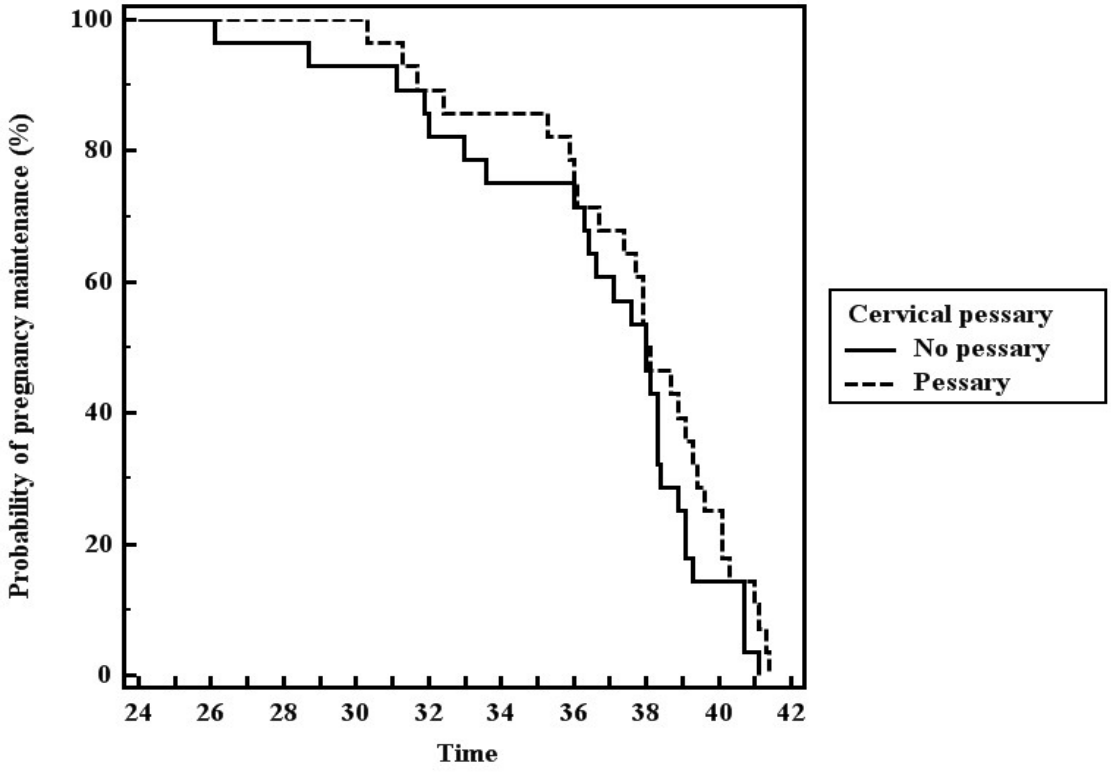
Tabella 4 – Confronto degli outcome primari e secondari nei gruppi matched.

Outcome	Gruppo di studio matched (n = 28)	Gruppo di controllo matched (n = 28)	p
Parto pretermine <37 settimane	9 (32.1%)	11 (39.3%)	0.78
Parto pretermine <34 settimane	4 (14.3%)	7 (25.0%)	0.50
Parto pretermine <32 settimane	3 (10.7%)	4 (14.3%)	1.00
Parto pretermine <18 settimane	0 (-)	1 (3.6%)	0.99
Settimane gestazionale al parto	37.6 ± 3.1	36.6 ± 3.8	0.26
Intervallo ricovero-parto (giorni)	68.8 ± 29.0	58.1 ± 33.6	0.21
Numero di ricoveri	1 (1-2)	2 (1-2)	0.53
Peso neonatale alla nascita (gr)*	2901 ± 763	2696 ± 807	0.28
Apgar score al 1’ minuto*	9 (9-9)	9 (8-9)	0.07
Apgar score al 5’minuto*	10 (10-10)	10 (9-10)	0.06

I dati sono riportati come media ± DS, mediana (IQR) o n (%), come appropriato

*N = 32 feti nel gruppo di studio matched e N = 35 feti nel gruppo di controllo matched

Figura 1 – Analisi di Kaplan Meier per confrontare la probabilità di prosecuzione della gravidanza tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo rispetto alle settimane gestazionali al parto.



RIFERIMENTI

1. Linee guida SIGO – Gestione del parto pretermine – 12 Settembre 2020.
2. Di Renzo G.Trattato di ginecologia e ostetricia. Seconda edizione. Roma: Verduci editore; 2009.
3. Zanoio L. Ginecologia e ostetricia. Seconda edizione: Milano,Edizioni Edra;2013.
4. Romero R. Preterm labour:one syndrome,many causes. Science. 2014 August 15; 345(6198): 760–765. doi:10.1126/science.1251816.
5. Annunziato L. Di Renzo G. Trattato di farmacologia. Napoli: edizioni idelson-Gnocchi;2010.
6. Daskalakis G. et al. Prevention of spontaneous preterm birth. Archives of ginecology and obstetrics, 2019.
7. Arabin B. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preerm birth: past,present, future Ultrasound obstet gynecol 2013; (42): 390-399
8. Pratcorona L, Goya M, Merced C,et al. Cervical pessary to reduce preterm birth <34weeks of gestation after an episode of preterm labor and a short cervix: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2018;219:99.1-16
9. Nicolaides KH, et al. A Randomized Trials of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singletn Birth. N Engl J Med 2016;374:1044-52. DOI: 10.1056/NEJMoa1511014
10. Goya M, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. Lancet 2012; 379:1800–1806.
11. Hui SY, et al. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. Am J Perinatol 2013; 30: 283–288.
12. Saccone G et al. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Dec 19; 318(23): 2317–2324.
13. Dugoff L. et al. Prevention preterm birth with pessary in singletons (POPPS): randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51: 573–579
14. Liem S, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet 2013; 382: 1341–1349.
15. Nicolaides KH, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 3.e1–9.
16. Goya M, et al. PECEP-Twins Trial Group. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). Am J Obstet Gynecol 2016; 214: 145–152.

17. Berghella V. et al. Prevention of preterm birth with pessary in twins (PoPPT): a randomized controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 567–572
18. Merced C, Goya M, Pratcorona L,et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in twin pregnancies with maternal short cervix after an episode of threatened preterm labor: randomised controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2019;xxx:xx-xx
19. Goldenberg RL et al, Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008, EURO-PERISTAT Project. European Perinatal Health Report. The Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. 2013).
20. American College of Obstetricians and Gynecologists; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. Obstet Gynecol. 2012 Jun;119(6):1308-17.
21. Ciavattini A, Delli Carpini G, Boscarato V, Febi T, Di Giuseppe J, Landi B. Effectiveness of emergency cerclage in cervical insufficiency. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(13):2088-92.
22. Alfirevic Z et al. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. Cochrane Database Syst Review 2012; Abdel-Aleem H et al, Cervical pessary for preventing preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2013.
23. Martinez de Tejada B, Karolinski A, et al. 4P Trial Group. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labor (4P): randomized double-blind placebo controlled trial. BJOG 2015;122:80-91.
24. Palacio M, Cobo T, Antolín E, et al. Vaginal progesterone as maintenance treatment after an episode of preterm labor (PROMISE) study: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. BJOG 2016;123: 1990-9.
25. Areia A, Fonseca E, Moura P. Progesterone use after successful treatment of threatened preterm delivery. J Obstet Gynaecol 2013;33: 678-81.