

# **PROFILASSI CORTICOSTEROIDEA**

**Raccomandazioni SIMP  
Ottobre 2017**

# Chi ha elaborato le Raccomandazioni

## **COORDINATORI**

Irene Cetin

Mariavittoria Locci

## **ESPERTI E REFERENTI REGIONALI SIMP**

MARIAROSARIA DI TOMMASO

NICOLA CHIANCHIANO

LUCA RAMENGI

GIANPAOLO DONZELLI

## **REVISORI**

Virgilio Carnielli

Fabio Facchinetti

Giancarlo Di Renzo

Domenico arduini

Enrico Ferrazzi

Gianluca Lista

Marco Somaschini

Sergio De Marini

## **Segreteria scientifica**

MARTINA MAZZOCCO

MARILENA MIRANDA

Questo documento nasce dall'esigenza di chiarire, dopo 40 anni dall'introduzione della profilassi corticosteroidica

antenatale (AnteNatal Steroids: ANS), le apparenti discrepanze della letteratura scientifica recente e le cause della eterogeneità dei comportamenti clinici derivati talvolta da singole esperienze, alla luce delle attuali evidenze scientifiche. Allo stato sono presenti in letteratura quasi 1500 articoli su “antenatal corticosteroids”. Già nel 2008 il gruppo della World Association of Perinatal Medicine (WAPM), nell’introdurre le linee guida per l’uso dei corticosteroidi prenatali per la maturità fetale, chiariva alcuni aspetti del “When to treat?” alla luce degli indicatori prenatali del parto pretermine (cervicometria, markers biochimici). I diversi indicatori di parto pretermine imminente possono essere responsabili di un timing subottimale della somministrazione di ANS. Rimane forte l’evidenza che gli effetti benefici sono epoca gestazionale dipendenti ed efficaci se la somministrazione avviene entro sette giorni dal parto(1, 2, 3, 4). Tuttavia, vi sono ancora incertezze sulla somministrazione:

- a) ad epoche estremamente pretermine
- b) nel “late preterm”
- c) nelle gravidanze multiple
- d) su regimi terapeutici alternativi, come somministrazioni ripetute, non sostanziati da trials clinici.

Studi su animali e studi osservazionali condotti sui neonati collegano la sovraesposizione prenatale ai glucocorticoidi materni con un aumentato rischio di disordini cardiovascolari, metabolici e neurologici nella vita adulta; ciò a evidenziare come anche la somministrazione di farmaci, oltre alla nutrizione, nelle prime fasi della vita perinatale (dal concepimento al secondo anno di età) possa

aumentare il rischio di malattie non trasmissibili attraverso alterazioni epigenetiche.

Diverse organizzazioni internazionali hanno recentemente rivisto le raccomandazioni per l'utilizzo dei corticosteroidi con conclusioni non omogenee.

Questo documento ha lo scopo di far luce sui comportamenti clinici più adeguati da seguire nell'utilizzo della profilassi corticosteroidica antenatale, e sui punti ancora controversi.

Le raccomandazioni riguardano un approfondimento clinico specifico su diversi scenari integrando la valutazione di prove scientifiche con l'esperienza ed il giudizio multidisciplinare di esperti perinatologi, neonatologi, pediatri e statistici, seguendo il metodo RAND. Il nostro scopo è produrre raccomandazioni dettagliate per un uso mirato al paziente individuale.

## **Introduzione**

Nel 1969 due ricercatori neozelandesi, Liggins e Howie, osservarono che nei feti di pecora nati prematuramente, sottoposti a infusione prenatale di steroidi, i polmoni erano parzialmente espansi e la sopravvivenza era maggiore rispetto ai non esposti. Questo studio è stato confermato da altri ricercatori sia nei ratti sia nelle pecore (De Lena, Kota) e nel 1972 Liggins e Howie pongono una pietra miliare riportando nei neonati umani prematuri trattati con steroidi antenatali un significativo decremento della sindrome da distress respiratorio (RDS) (1).

La somministrazione prenatale di corticosteroidi nelle gravidanze a rischio di parto pretermine è uno dei più importanti traguardi della medicina perinatale ed è diventata standard nei paesi ad alto-medio reddito. L'ampia diffusione di questa terapia è dovuta a una quota consistente di prove che dimostrano il miglioramento degli esiti neonatali a seguito dell'esposizione prenatale ai corticosteroidi, derivante dall'induzione della maturità fetale in generale ed in particolare dalla maturazione della funzione polmonare.

Nel 1994 il National Institute of Health Consensus Statement ha concluso che la terapia prenatale corticosteroidica riduce la mortalità, la sindrome da distress respiratorio (RDS) e l'emorragia cerebrale nei neonati pretermine nati tra la 24<sup>a</sup> e 34<sup>a</sup> settimana di gestazione (2). La più recente revisione Cochrane sulla somministrazione dei corticosteroidi alle donne a rischio di parto pretermine ha incluso 21 studi su 7774 pazienti e 8158 bambini (3). Gli autori hanno incluso tutti i confronti tra la somministrazione dei corticosteroidi prenatali (betametasone, desametasone o idrocortisone) e la somministrazione di placebo o nessun trattamento per le

donne a rischio di parto pretermine. Il trattamento con un singolo ciclo di corticosteroidi prenatali ha diminuito il rischio di morte neonatale del 31%. Il rischio di RDS è stato ridotto del 34%, di emorragia intraventricolare (IVH) del 45%, di enterocolite necrotizzante (NEC) del 50% e di infezione nelle prime 48 ore di vita del 40%. Anche la necessità di supporto respiratorio e il ricovero in terapia intensiva neonatale sono stati ridotti dalla terapia. Gli autori hanno concluso che un singolo ciclo di corticosteroidi prenatali deve essere considerato di routine nel management del parto pretermine e deve essere eseguito in regime di ricovero ospedaliero (3). Il peso di queste prove è stato così convincente che non sono necessari ulteriori trials per valutare l'efficacia di un singolo ciclo di corticosteroidi rispetto al placebo in gravidanze singole a rischio di parto pretermine.

### **Scelta dei corticosteroidi**

Secondo le linee guida ACOG, sia il betametasone che il desametasone sono indicati per la promozione della maturità polmonare fetale nelle donne a rischio di parto pretermine (4).

La profilassi si esegue somministrando due dosi di 12 mg di betametasone intramuscolare a distanza di 24 ore l'una dall'altra oppure 4 dosi di desametasone intramuscolare da 6 mg ogni 12 ore (4).

Non è chiaro se un corticosteroide (o un particolare regime) abbia vantaggi rispetto ad un altro. Il desametasone, ad esempio, presenta, rispetto al betametasone una minore incidenza di IVH, ma con un più alto tasso di ricoveri in

terapia intensiva neonatale. La somministrazione intramuscolare di desametasone offre maggiori vantaggi rispetto a quella orale (5).

***Take home: 2 dosi di betametasone da 12 mg da ripetere dopo 24 ore oppure 4 dosi di desametasone da 6 mg da ripetere ogni 12 ore da somministrare in regime ospedaliero.***

### **Sicurezza della profilassi corticosteroidica**

Non ci sono controindicazioni specifiche alla somministrazione di un singolo ciclo di corticosteroidi.

Un singolo ciclo non è associato ad alcun effetto avverso fetale a breve termine o neonatale.

Ci sono state segnalazioni di complicanze materne legate al trattamento con corticosteroidi prenatali con dosi ripetute.

Le pazienti con diabete pre-gestazionale o gestazionale possono frequentemente manifestare un aumento della glicemia e le donne che effettuano il trattamento medico con insulina possono richiedere aggiustamenti temporanei dello schema terapeutico con incrementi delle dosi. Per le pazienti con scarso controllo glicemico, ricoverate durante il trattamento con corticosteroidi, potrebbe essere richiesto un monitoraggio più intenso (6). Da notare che le pazienti con diabete sono state universalmente escluse dagli studi randomizzati controllati sui corticosteroidi prenatali, pertanto il beneficio del trattamento con corticosteroidi in queste pazienti, è stato estrapolato dalla popolazione non diabetica.

La conta leucocitaria si modifica con un aumento dei leucociti di circa il 30% per 3 giorni e questo dato può rendere più difficile la diagnosi di infezione (7).

L'effetto immunosoppressivo dei corticosteroidi potrebbe aggravare infezioni sistemiche o attivare malattie latenti. La tubercolosi attiva è una potenziale controindicazione per la profilassi corticosteroidica (6).

Le madri che hanno ricevuto cicli multipli di glucocorticoidi presentano una più alta incidenza di endometrite nel post-partum (8).

Inoltre, la somministrazione di cicli ripetuti di betametasone determina una riduzione dei livelli di cortisolo basale materno e un'insufficienza surrenalica secondaria. La soppressione surrenalica è un effetto sistemico che potrebbe avere gravi conseguenze, in particolare durante travaglio e il parto (9).

***Take home: singolo ciclo non presenta controindicazioni.***

## **Timing**

La somministrazione di corticosteroidi riduce la probabilità di sviluppare RDS se l'espletamento del parto avviene dopo 24 ore dall'ultima somministrazione ed entro 7 giorni dalla stessa. Se la nascita avviene dopo i 7 giorni, non vi è alcun beneficio per il neonato sugli esiti respiratori (10). Da qui nasce la necessità di riconoscere le vere minacce di parto pretermine (cervicometria < 2 cm, attività contrattile ritmica, dilatazione cervicale > 3 cm).

Attualmente più del 33% delle gravide con minaccia di parto pretermine che riceve la profilassi corticosteroidica partorisce

dopo la 34<sup>a</sup> settimana(11). In alcuni casi questa percentuale raggiunge l'80%(12). Uno studio svedese ha riportato un trend di basso peso alla nascita ed una riduzione dell'indice di Apgar in neonati esposti all'ANS e nati dopo la 34<sup>a</sup> settimana di gestazione. Lo stesso studio riporta che la riduzione del RDS a termine non è attribuibile agli ANS, pertanto gli autori concludono affermando che nei nati a termine la somministrazione di ANS si associa con una maggiore probabilità di danno rispetto ai benefici (13).

***Take home: i benefici di ANS sono evidenti se l'espletamento del parto avviene entro 7 giorni dall'ultima dose.***

### **Prematurità estrema**

I progressi nella neonatologia e dell'assistenza ostetrica negli ultimi decenni hanno portato ad un aumento della sopravvivenza dei neonati estremamente prematuri. Pertanto la rianimazione dei neonati pretermine prima di 24 settimane di gestazione è diventata sempre più comune. Numerosi termini sono stati usati per definire i neonati nati ad epoche gestazionali vicino al limite della sopravvivenza, i cui esiti spaziano dalla morte certa o quasi alla sopravvivenza con un'alta probabilità di gravi patologie. In una recente revisione, effettuata da un workshop sponsorizzato dalla Società per la Medicina Materno-Fetale, l'Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), le sezioni perinatale e pediatrica dell'American Academy of Pediatrics, e l'American College

of Obstetricians and Gynecologists, hanno definito nascita al limite della sopravvivenza la nascita che avviene da 20<sup>0/7</sup> settimane a 25<sup>6/7</sup> settimane di gestazione (14).

In questo contesto, la somministrazione di corticosteroidi a 23 settimane di gestazione o prima è diventata più frequente, senza una chiara evidenza che supporti il beneficio a questa età gestazionale.

Fino a 25 settimane di gestazione, lo sviluppo polmonare fetale è allo stadio canalicolare (lo stadio alveolare è successivo). In questo stadio la quantità di pneumociti di tipo II, responsabili della produzione del surfattante, e degli pneumociti di tipo I, responsabili degli scambi gassosi, non è sufficiente a garantire la funzionalità delle strutture alveolari. Per tale motivo si potrebbe pensare che la somministrazione precoce non sia necessaria. Tuttavia differenti studi hanno dimostrato una riduzione della mortalità, sia di RDS che di IVH (15).

La Cochrane review ha valutato gli esiti del trattamento con corticosteroidi versus placebo in base all'età gestazionale al momento del reclutamento nello studio. La mortalità neonatale è risultata significativamente ridotta nei neonati trattati con corticosteroidi tra 26 e 29<sup>6/7</sup> settimane di gestazione, ma tale effetto non è riscontrabile nelle epoche gestazionali inferiori alla 26<sup>^</sup> settimana. Analogamente, la RDS è risultata ridotta a tutte le età gestazionale, ma non a meno di 26 settimane di gestazione (5).

Recenti studi del gruppo svedese EXPRESS (Extremely Preterm Infants in Sweden Study) hanno valutato la sopravvivenza nei neonati sotto la 27 settimana di gestazione in relazione alle cure perinatali, riscontrando che il trattamento con corticosteroidi riduce la mortalità neonatale

a 1 ora dalla nascita e fino a 365 giorni di vita, anche nei neonati alla 23 settimana di gestazione (16).

Tuttavia, se c'è un effetto benefico dei corticosteroidi ad età gestazionali molto precoci, questo potrebbe avere maggiori ripercussioni sui tassi di mortalità e morbilità neurologica piuttosto che nella prevenzione di RDS (17).

Onland e colleghi hanno pubblicato una revisione sistematica aggiornata di studi controllati randomizzati sugli effetti dei corticosteroidi somministrati prima di 26 settimane di gestazione, e non hanno rivelato alcuna riduzione significativa della mortalità e morbilità neonatale nel gruppo trattato con i corticosteroidi rispetto al gruppo non trattato (18).

Il NICHD (National Institute of Child Health) ha valutato, in maniera prospettica, in 10541 gravide la morbilità e la mortalità neonatale dal 1993 al 2009. In tale valutazione, sono stati anche comparati gli esiti dei neonati trattati e non, con steroidi. È stata dimostrata una significativa riduzione della mortalità e delle sequele neurologiche a 18-22 mesi per i bambini che sono stati esposti alla profilassi corticosteroidica e nati a 23 settimane di gestazione (83,4% contro 90,5%), 24 settimane di gestazione (68,4% contro 80,3%), e 25 settimane di gestazione (52,7% contro 67,9%) (19). Invece a 22 settimane di gestazione, non è stata evidenziata alcuna differenza significativa (90,2% contro 93,1%), ma il campione era piccolo e quindi mancava di potere statistico (20). La profilassi corticosteroidica ha anche diminuito la mortalità neonatale, l'incidenza di emorragia intraventricolare, la leucomalacia periventricolare, e l'enterocolite necrotizzante nei bambini nati tra 23 e 25 settimane di gestazione. Pertanto la profilassi

corticosteroidea non è raccomandata fino a 22<sup>6/7</sup> settimane di gestazione (14). Tuttavia è da ricordare che il numero di studi clinici randomizzati ad epoche gestazionali così precoci è esiguo.

***Take home: da 23<sup>0/7</sup> a 23<sup>6/7</sup> valutazione personalizzata e contestualizzata nei singoli punti nascita; se il centro è dotato di TIN, la profilassi fa parte delle cure (atteggiamento proattivo e parto imminente)***

### **Parto pretermine tardivo**

Il rischio di morte neonatale nel parto pretermine tardivo (da 34<sup>0/7</sup> a 36<sup>6/7</sup> settimane) è estremamente basso, e le principali patologie che l'impiego dei corticosteroidi ha dimostrato di diminuire (RDS, IVH, NEC) sono poco frequenti quando la nascita avviene a queste epoche gestazionali. Tuttavia, nel decidere se l'impiego dei corticosteroidi è appropriato a una determinata epoca gestazionale, la frequenza della malattia deve essere bilanciata dal numero totale di neonati che possono beneficiare del trattamento. Infatti, poiché quasi il 75% di tutte le nascite pretermine si verifica nel periodo pretermine tardivo, il numero assoluto di bambini nati a questa epoca gestazionale ricoverati in terapia intensiva neonatale per distress respiratorio o per problemi respiratori è significativo.

Nella metanalisi di Roberts e Daziel (21), su studi clinici riguardo ai risvolti dell'età gestazionale al momento dell'ingresso nello studio, la sindrome da distress respiratorio diminuiva quando gli steroidi venivano somministrati da 33

**fino a 34<sup>6/7</sup> settimane, ma non se venivano somministrati da 35 fino a 36<sup>6/7</sup> settimane o ad epoche gestazionali superiori. Al contrario, non vi era alcun beneficio per la sopravvivenza neonatale o per la corionamnionite da 33 settimane di gestazione in poi.**

**Il Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) raccomanda un singolo ciclo di corticosteroidi alle donne che sono a rischio di parto pretermine fino a 34<sup>6/7</sup> settimane (6).**

L'European Consensus Guidelines di neonatologia, concorda nel ritenere utile la somministrazione di ANS nelle gravide con minaccia di parto pretermine <34 settimane (22) in assenza di evidenza di corioamnionite e conclude che la somministrazione ad età gestazionale compresa tra 34 e 36 settimane riduce la morbidità respiratoria a breve termine, ma non riduce la mortalità neonatale (23).

Il trial più corposo è l'ALPS (Antenatal Late Preterm Steroids), studio controllato in doppio cieco con placebo, condotto in 17 MFMU (Maternal-Fetal Medicine Units) degli Stati Uniti dal 2010 al 2015 (24). Le pazienti arruolate in epoca tra 34<sup>0/7</sup> e 36<sup>5/7</sup> settimane dovevano rispondere ai criteri di reale minaccia di parto pretermine:

- Almeno 3 cm di dilatazione
- 75% di raccorciamento della cervice
- Oppure rottura spontanea delle membrane amnio-coriali.

I criteri di esclusione prevedevano:

- Parto entro 12 ore
- Aver già eseguito un ciclo di betametasone
- Gravidanza complicata da corioamnionite, diabete pre-gestazionale

- Altre controindicazioni materne alla somministrazione di betametasone

La dose era 12 mg di betametasone da ripetere dopo 24 ore. L'outcome primario era la necessità di supporto respiratorio entro 72 ore dalla nascita. Il trial ha concluso che la somministrazione di betametasone tra 34<sup>0/7</sup> e 36<sup>6/7</sup> settimane, riduce significativamente le complicanze respiratorie fetali (RDS, displasia broncopolmonare, tachipnea transitoria, necessità di terapia con surfactante), ma, tuttavia, determina un aumento significativo dell'ipoglicemia neonatale, senza modificare l'incidenza delle altre complicanze materne e fetali (24).

Recentemente l'American College ha consigliato di eseguire la profilassi tra 34<sup>0/7</sup> e 36<sup>6/7</sup> in gravide con minaccia di parto pretermine entro 7 giorni e che non hanno precedentemente eseguito la profilassi corticosteroidica (4).

Una Cochrane del 2017 non ritiene però che i dati siano sufficienti per suggerirla in questa epoca di gravidanza (3).

***Take home: fino a 34<sup>6/7</sup> settimane considerare la ANS in tutte le pazienti con minaccia di parto pretermine, da 35<sup>0/7</sup> a 36<sup>5/7</sup> settimane nei casi di un reale rischio di parto pretermine (spontaneo o iatrogeno) entro 7 giorni, comunque in donne che non siano state sottoposte precedentemente ad un ciclo di betametasone.***

### **Rottura prematura pretermine delle membrane**

I dati della revisione Cochrane dimostrano la riduzione di morte neonatale, RDS, IVH, e NEC nel sottogruppo di neonati le cui madri hanno ricevuto la profilassi

corticosteroidea dopo la rottura prematura pretermine delle membrane (PPROM) (3).

Non è stato riscontrato alcun aumento di infezioni materne o neonatali in questo contesto. Tuttavia, rimane la preoccupazione relativa all'uso di corticosteroidi in questa popolazione a causa del maggiore rischio di corionamnionite.

L'ACOG fino al 2011 non approvava pienamente la somministrazione dei corticosteroidi dopo 32 settimane di gestazione, a meno che non fosse evidenziata l'immatunità polmonare (25). Le nuove raccomandazioni 2016, invece, indicano necessaria la profilassi da 24<sup>0/7</sup> a 34<sup>0/7</sup> settimane (26).

In questo momento possiamo certamente raccomandare che la nascita non deve essere ritardata per consentire la somministrazione di corticosteroidi in caso di corionamnionite clinicamente manifesta. Le evidenze sostengono la somministrazione di corticosteroidi per le pazienti con PPRM fino a 32-34 settimane, in assenza di infezione conclamata (23).

***Take home: in assenza di segni di corionamnionite, fino a 34<sup>0/7</sup> settimane***

### **Restrizione della crescita fetale**

Non vi è alcuna prova conclusiva che i feti con ritardo di crescita intrauterino (IUGR) possano trarre beneficio dai corticosteroidi prenatali. Tuttavia, le attuali raccomandazioni, basate principalmente su studi osservazionali, approvano l'uso clinico di corticosteroidi

prenatali in feti con restrizione della crescita partoriti pretermine.

Torrance ha condotto vari studi retrospettivi relativi alla somministrazione di betametasone nei feti IUGR; le sue conclusioni evidenziano che non vi sono prove sufficienti che la somministrazione prenatale di steroidi abbia un effetto sulla morbilità e la mortalità neonatale nei feti IUGR e che l'incidenza di RDS, IVH, e NEC non differisce tra i feti IUGR trattati e non trattati (27). Conclusioni diverse sono state raggiunte da uno studio retrospettivo caso-controllo, accuratamente progettato, che ha analizzato 62 neonati con restrizione della crescita che avevano ricevuto corticosteroidi prenatali tra 24 ore e 7 giorni prima del parto, confrontandoli con 62 bambini che non avevano ricevuto steroidi prenatali. I due gruppi erano confrontabili per peso alla nascita, sesso e anno di nascita e i neonati sono stati seguiti prospetticamente per determinarne eventuali disabilità (20). Le probabilità di sopravvivenza senza disabilità o handicap a 2 anni di età sono risultati più alti nel gruppo sottoposto a corticosteroidi rispetto al gruppo di controllo (OR 3,2, [95% CI 1,1-11,2]). Gli autori hanno concluso che i potenziali benefici di impiego dei corticosteroidi prenatali siano superiori ai rischi potenziali (20). Le linee guida nazionali SIGO vigenti in materia di somministrazione di steroidi, che supportano l'uso di corticosteroidi prenatali nelle donne con sospetta restrizione della crescita fetale a rischio di parto pretermine, concordano con questa conclusione (7).

Tuttavia sono controversi gli effetti dei corticosteroidi sulla funzione polmonare e cardiovascolare nei feti IUGR. L'adattamento fisiologico che si verifica in questi feti, in

risposta alla restrizione di nutrienti e ossigeno, sembra alterare la capacità del feto di regolare la disponibilità di glucocorticoidi endogeni; conseguentemente questi feti possono essere esposti ad alte concentrazioni di corticosteroidi per lungo tempo e ciò può determinare un aumento dei potenziali effetti negativi sul sistema nervoso e cardiovascolare, senza beneficiare pienamente degli effetti sulla maturità polmonare (24).

Nei feti piccoli per età gestazionale (SGA), il Royal College sottolinea tra 24<sup>0/7</sup> e 35<sup>6/7</sup> settimana la necessità di un singolo ciclo di corticosteroidi al fine di accelerare la maturità polmonare e di ridurre la morbilità e la mortalità neonatale (29).

Seravalli e Baschat sottolineano come fino a 34 settimane di gestazione, la somministrazione di steroidi prenatali ha un ulteriore vantaggio nella riduzione della morbilità neonatale respiratoria e sui tassi di emorragia intraventricolare, e che i bambini che hanno ricevuto la profilassi antepartum hanno una migliore sopravvivenza. Inoltre, le recenti evidenze suggeriscono che la somministrazione di steroidi migliora lo sviluppo neurologico, determina probabilmente un miglioramento della performance respiratoria e una riduzione dell'emorragia intraventricolare (30).

***Take home: nei feti con restrizione della crescita, a rischio di parto pretermine, la profilassi è raccomandata fino a 33<sup>6/7</sup> settimane. In situazioni contestualizzate, dopo adeguata valutazione da parte di medici esperti, considerare la profilassi fino a 35<sup>6/7</sup>***

**Taglio cesareo elettivo**

Il RCOG raccomandava la somministrazione dei corticosteroidi a tutte le pazienti per le quali è previsto un taglio cesareo elettivo prima di 38<sup>6/7</sup> settimane (6), in gran parte sulla base dei risultati di uno studio randomizzato sul confronto tra la somministrazione di betametasona versus nessun trattamento, da cui è risultato un diminuito tasso di ammissione in TIN per RDS. Tuttavia lo studio non era blinded (31).

L'European Consensus of Neonatology riporta le stesse conclusioni: nel taglio cesareo elettivo, eseguire la profilassi tra 37 e 39 settimane, riduce i ricoveri presso le TIN; aggiunge, tuttavia, che non vi sono ancora sufficienti dati sul follow-up dei neonati a termine, sottoposti alla profilassi (23).

Considerare la somministrazione in caso di taglio cesareo elettivo in epoca superiore alla 34<sup>6/7</sup> settimana fino a 36<sup>6/7</sup> settimana, soltanto in presenza delle seguenti condizioni:

- Non aver mai effettuato la profilassi
- Valutazione contestualizzata del caso clinico e del punto nascita con presenza o meno di TIN.

Non si consiglia la somministrazione di corticosteroidi dopo 37 settimane.

***Take home: taglio cesareo elettivo? La migliore profilassi è programmarlo da 39<sup>0/7</sup> settimane; 34<sup>0/7</sup> - 36<sup>6/7</sup> valutazione contestualizzata del caso clinico e del punto nascita.***

## **Gravidanze multiple**

Alcuni autori hanno suggerito che il più grande volume di distribuzione nei compartimenti materni e fetali nelle gravidanze multiple avrebbe un effetto di diluizione sulle

concentrazioni del farmaco nei feti (32). Nella più recente revisione Cochrane, i corticosteroidi prenatali non sono stati efficaci nel ridurre il rischio di RDS, IVH o morte neonatale nelle gravidanze multiple (2).

Le evidenze più recenti non confermano l'efficacia dei corticosteroidi prenatali nelle gravidanze multiple. Tuttavia le linee guida sostengono in modo uniforme la somministrazione di corticosteroidi in queste gravidanze a rischio di parto pretermine, come conseguenza del peso delle prove di efficacia dei corticosteroidi nelle gravidanze singole.

La ragione più probabile per cui non è stata dimostrata l'efficacia dei corticosteroidi nelle gravidanze multiple è la qualità dei dati a disposizione, che non comprende ampi studi prospettici sul confronto tra trattamento con corticosteroidi versus nessun trattamento.

Le linee guida del NICE 2011 non raccomandano la somministrazione di routine della profilassi corticosteroidica in gravidanze bigemine e trigemine anche se suggeriscono di informare le pazienti dell'aumentato rischio di parto pretermine e dei benefici della profilassi in caso di parto pretermine imminente (33). Sebbene il numero di studi clinici randomizzati in gemelli inferiore a 26 settimane sia limitato, studi osservazionali supportano la profilassi corticosteroidica antenatale per la riduzione della mortalità (23). Recentemente, la RCOG raccomanda la profilassi corticosteroidica nelle gravidanze monocoriali fino a 36<sup>0/7</sup> settimane, se non vi è un'indicazione ad anticipare l'espletamento del parto; nelle gravidanze monocoriali monoamniotiche fino a 32<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> settimane quando deve essere previsto il taglio cesareo elettivo (34).

***Take home:*** profilassi raccomandata alle stesse dosi delle gravidanze singole fino a 34 settimane; nelle gravidanze monocoriali biamniotiche fino a 36<sup>0/7</sup> settimane, nelle gravidanze monocoriali monoamniotiche fino a 32<sup>0/7</sup>-34<sup>0/7</sup> settimane, prima del taglio cesareo elettivo.

### **Dosi ripetute e Ciclo di “salvataggio”**

La profilassi corticosteroidica ha effetto in caso di parto tra 24 ore e 7 giorni dopo la somministrazione del trattamento. Tuttavia, individuare il momento ottimale per la somministrazione di corticosteroidi prenatali risulta difficile per l'imprecisa identificazione delle donne a rischio di parto pretermine. La maggior parte delle nascite pretermine sono spontanee (cioè precedute da contrazioni spontanee o rottura delle membrane, ma i segni e sintomi di parto pretermine non sono specifici e le diagnosi di falsi positivi sono comuni). Le raccomandazioni suggeriscono di somministrare i corticosteroidi ai primi segni di parto imminente (contrazioni ritmiche e dilatazione cervicale) o in caso di potenziale indicazione medica di parto pretermine. Dati i chiari vantaggi dei corticosteroidi prenatali per i bambini nati prematuri, è comprensibile che un approccio del tipo “trattare tutti” è spesso utilizzato, ma va considerato che tale atteggiamento è a scapito di una somministrazione ottimale e tempestiva.

Due osservazioni supportano la tesi a favore della somministrazione di dosi ripetute di corticosteroidi: 1) gli effetti benefici della terapia sulla funzione respiratoria sembrano essere persi circa sette giorni dopo il completamento del trattamento iniziale(35); 2) il parto dopo

più di 7 giorni da un singolo ciclo di trattamento è associato ad un aumentato rischio di morte perinatale.

Uno studio randomizzato controllato sulle somministrazioni multiple di corticosteroidi prenatali per il parto pretermine (MACS) ha valutato l'effetto di cicli ripetuti di corticosteroidi a intervalli di due settimane in donne ad alto rischio, che non avevano ancora partorito 14-21 giorni dopo il trattamento iniziale (33). Non c'è stata alcuna differenza nell'outcome primario (mortalità perinatale e morbidità associata alla prematurità, inclusa grave sindrome da distress respiratorio, danno neurologico, emorragie e enterocolite necrotizzante) tra i gruppi di corticosteroidi ripetuti e placebo. Tuttavia, ci sono state piccole, ma significative riduzioni di peso, lunghezza e circonferenza cranica alla nascita nei neonati esposti a cicli ripetuti di corticosteroidi prenatali. Quasi il 75% delle donne nel gruppo di corticosteroidi multipli no ha ricevuto più di due dosi ripetute; un'analisi dell'outcome secondario ha identificato che per ogni ulteriore ciclo di ANS, il peso alla nascita, la lunghezza e la circonferenza cranica si riducevano ulteriormente (36). I successivi 5 anni di follow-up dello studio MACS hanno concluso che non vi erano differenze significative nel rischio di invalidità o di sequele neurologiche (37). È interessante notare che, quando è stata presa in considerazione l'età gestazionale al momento della nascita, l'esposizione a cicli ripetuti di ANS è stata associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio di sequele neurologiche / neurosensoriali a 5 anni di età per i neonati esposti alla ANS e nati quasi a termine (38). Questi dati contrastanti suggeriscono che, in effetti, se ci sono cambiamenti nello sviluppo neurologico fetale, in seguito a

esposizione ripetuta a corticosteroidi prenatali, gli effetti negativi possono essere parzialmente dipendenti dall'età gestazionale in cui il bambino è nato.

I risultati di dieci studi randomizzati e controllati, che hanno coinvolto 4730 donne e 5650 neonati sono stati riassunti in una recente revisione Cochrane. Il trattamento con una dose ripetuta di corticosteroidi delle donne che sono rimaste a rischio di parto pretermine sette o più giorni dopo un ciclo iniziale di corticosteroidi prenatali, rispetto a nessuna ripetizione, ha ridotto il rischio di sindrome da distress respiratorio. Inoltre la dose ripetuta ha ridotto la grave morbidità infantile. Il trattamento con dosi ripetute è stato però associato con una riduzione del peso medio alla nascita. Gli autori hanno concluso che i benefici a breve termine supportano l'uso delle dosi ripetute di corticosteroidi prenatali per le donne che hanno ricevuto un ciclo iniziale e sono rimaste a rischio di parto pretermine sette o più giorni dopo. Tuttavia, hanno notato che, mentre evidenze limitate non mostrano segni di danno nella prima infanzia, non vi è alcuna prova di beneficio a lungo termine. Inoltre, non ci sono dati sulla salute generale, sullo sviluppo neurologico, sulla morbidità cardiovascolare e sulla funzione metabolica durante l'adolescenza o in età adulta dopo l'esposizione a dosi ripetute (39).

Nel 2013 è iniziata un'analisi di trials clinici randomizzati per valutare gli esiti di neonati che avevano ricevuto ANS ed erano successivamente nati a termine. Questi bambini presentano un'incidenza 1.7 volte maggiore di morte e disabilità, 4 volte maggiore di disabilità neurosensoriale (13).

Nel 2016 l'European Consensus Guidelines conclude che le dosi ripetute, non riducono il rischio di morte neonatale, ma riducono il distress respiratorio e migliorano gli esiti a breve termine, sebbene il peso alla nascita sia ridotto, e non vi siano ancora evidenze sugli effetti a lungo termine. Cicli ripetuti dopo 32 settimane di gestazione non migliorano gli esiti e recenti studi sul follow-up a lungo termine non dimostrano benefici in età scolare. Un singolo ciclo ripetuto può essere opportuno se il primo è stato somministrato oltre 1-2 settimane precedenti e l'epoca del parto è inferiore a 32-34 settimane di gestazione per una sopraggiunta indicazione ostetrica (23). Una strategia, che sembra sia entrata ampiamente in uso sempre con una scarsità di dati di supporto, è quella di somministrare un ciclo di "salvataggio" di corticosteroidi. Le pazienti che hanno ricevuto un ciclo iniziale di corticosteroidi, ma non hanno partorito dopo 7-14 giorni, possono ricevere una ripetizione del ciclo, definito ciclo di "salvataggio". Ovviamente, poiché i dati sui tempi di efficacia dei corticosteroidi sono limitati, non è chiaro se sia opportuno somministrare questo ciclo di salvataggio dopo 7 giorni, 14 giorni, o ad una distanza maggiore. Inoltre non è chiaro se questo intervallo debba cambiare in base al timing del ciclo iniziale o se il ciclo di salvataggio debba essere somministrato solo se il parto pretermine è ancora considerato "imminente".

Garite e colleghi hanno pubblicato i risultati di uno studio randomizzato sul ciclo di salvataggio.

Le pazienti sono state randomizzate tra un solo ciclo di salvataggio con betametasone o placebo. Nel gruppo di trattamento è stata riscontrata una ridotta morbilità, nonché una ridotta frequenza di RDS. Il trattamento non ha

diminuito il peso medio alla nascita e non ha influito sul tasso di IUGR (40).

L'ACOG supporta un unico ciclo di salvataggio nelle seguenti circostanze: se il trattamento antecedente è stato eseguito più di 2 settimane prima, se l'età gestazionale è inferiore a 32<sup>6/7</sup> settimane, e se è ritenuto probabile che la paziente possa partorire entro la settimana seguente (4).

Nelle linee guida RCOG, il ciclo di salvataggio "dovrebbe essere considerato, con cautela, in quelle gravidanze in cui il primo ciclo è stato somministrato a meno di 26<sup>0/7</sup> settimane di gestazione e un'ulteriore indicazione ostetrica insorge successivamente in gravidanza" (6).

Anche WHO raccomanda una ripetizione in queste condizioni (41).

***Take home: singolo ciclo ripetuto quando in caso di minaccia di parto pretermine reiterata, il primo ciclo è stato effettuato ad un'epoca inferiore a 26<sup>0/7</sup> settimane o quando sono trascorsi 14 giorni dalla precedente somministrazione e l'epoca gestazionale è inferiore a 32<sup>6/7</sup> settimane.***

### **Conclusioni:**

La profilassi corticosteroidica è responsabile della sostanziale riduzione della morbilità e della mortalità neonatale e dopo 40 anni rimane la più importante scoperta in ambito perinatale (3). Gli ottimi risultati ottenuti somministrando i glucocorticoidi, sono da attribuire alla comprensione del loro meccanismo d'azione e ad un'adeguata selezione delle pazienti (42).

La somministrazione prenatale ha il massimo effetto benefico quando eseguita da 1 a 7 giorni prima della nascita (43); riduce il rischio di distress respiratorio, enterocolite necrotizzante ed emorragia intraventricolare. L'European Consensus Guidelines of Neonatology (2016) raccomanda la terapia in tutte le gravidanze con minaccia di parto pretermine dal momento in cui il feto è considerato potenzialmente vitale e fino al compimento della 36 settimana (23).

Tuttavia i corticosteroidi hanno diversi potenziali effetti collaterali, come la riduzione della crescita fetale e placentare (44), l'apoptosi delle cellule cerebrali e l'aumentato rischio di infezioni. Quindi, la somministrazione dei corticosteroidi, deve essere adeguatamente valutata in base al rischio reale di parto pretermine e deve essere ridotta evitando la pianificazione dei tagli cesarei o l'induzione dei travagli prima di 39 settimane (23,31).

Tra le questioni ancora irrisolte vi sono la migliore comprensione degli effetti molecolari della terapia e l'influenza di polimorfismi genetici materni e fetali sullo sviluppo della RDS, con il fine di promuovere regimi terapeutici individualizzati, somministrati con timing appropriato in modo da ridurre i danni derivanti da tale terapia. E' stato osservato che la RDS può presentarsi nonostante la somministrazione di corticosteroidi in neonati che presentano mutazioni in 68 geni (SNP) responsabili della maturazione del polmone fetale. I geni, studiati da Haas e collaboratori, sono coinvolti durante lo sviluppo polmonare fetale e in particolare svolgono un ruolo negli stadi pseudoghiandolare e canalicolare. L'alterata espressione

genica determina cambiamenti fisiologici nelle strutture e nella funzione polmonare con conseguente aumentato rischio di RDS postnatale (45). La ricerca traslazionale sui biomarkers della risposta agli steroidi antenatali sarà utile per spiegare le differenze riportate da alcuni gruppi nella risposta al trattamento.

Negli ultimi dieci anni sono stati fatti molti progressi che hanno migliorato la conoscenza e la capacità diagnostica in particolare per quanto riguarda le mutazioni dei geni che codificano per le proteine del tensioattivo: SFTPB e ABCA3. Le mutazioni trasmesse in un modello mendeliano sono rare e con un'elevata penetranza. Somaschini M e coll hanno recentemente individuato mutazioni recessive nei geni SFTPB (MIM: 178630) e ABCA3 (MIM: 601615) nei neonati a termine con disturbi respiratori inspiegabili ed identici clinicamente e radiograficamente al RDS dei neonati pretermine. In questi casi era spesso presente una storia familiare di morte neonatale inspiegabile o consanguineità dei genitori. In questi soggetti, i sintomi clinici di grave disagio respiratorio erano evidenti nel neonato e hanno determinato la morte nei primi mesi di vita. Nei neonati con distress respiratorio fatale l'analisi istologica dei tessuti polmonari e la microscopia elettronica hanno mostrato deficit di SFTPB e ABCA3. Fino ad oggi, le mutazioni localizzate principalmente in esoni o nelle regioni di confine introne-esone di SFTPB o ABCA3 sono state riportate come mutazioni causali. Recentemente, è stato dimostrato che la mutazione nella regione non codificante può comportare la

splicing aberrante di ABCA3 mRNA causando una alterata espressione della proteina stessa. Le mutazioni di ABCA3 sono associate a disturbi respiratori letali nei neonati o nelle malattie polmonari. È stato, inoltre dimostrato che l'eterozigotità per le mutazioni ABCA3 può modificare la gravità della malattia polmonare associata a una mutazione del gene della proteina C del tensioattivo. Gli stessi autori hanno identificato le mutazioni nei geni che codificano le proteine del tensioattivo anche nei neonati prematuri con un disturbo respiratorio particolarmente grave e persistente. L'associazione tra alleli di SFTPA (MIM: 178630) e lo sviluppo di RDS è stata dimostrata nei neonati prematuri: gli alleli 6A2 e 1A0 sono associati ad un aumento del rischio di RDS anche dopo il trattamento con gli steroidi antenatali, mentre l'allele 6A3 dovrebbe avere un effetto protettivo. SNP Thr131Ile di SFTPB potrebbe agire in associazione con gli alleli di SP-A nella crescente suscettibilità a RDS (14,15). SNP rs13332514 (F353F) in ABCA3 è principalmente rappresentato nei neonati prematuri con RDS ed è significativamente associato a malattie polmonari croniche con una dipendenza prolungata dell'ossigeno.

Recenti studi atti a valutare l'impatto dei glucocorticoidi sulla neurogenesi indicano che le cellule staminali progenitrici dei neuroni (NSPCs) sono il target dell'eccesso dei glucocorticoidi in condizioni di stress materno, con conseguente aumento nella progenie di deficit dell'attenzione, aumento dell'eccitabilità, autismo. Queste alterazioni del segnale intracellulare, evidenziate in feti di

ratto con fenotipo cellulare causato dall'eccesso di glucocorticoidi a livello delle cellule staminali neuronali, indicano riflessioni sull'utilizzo inappropriato in epoche tardive e soprattutto con cicli ripetuti (48, 49).

Molto probabilmente il vero problema non è quale dosaggio e per quanto tempo, ma piuttosto “per chi?”. Infatti, tutte le Società concordano nel raccomandare l'utilizzo della profilassi nei pretermine a rischio di parto imminente, ma il più grande problema resta definire la vera minaccia di parto pretermine. Soltanto quando disporremo di un test accurato con elevato valore predittivo positivo per il parto pretermine, si aprirà un'importante finestra di opportunità tra 23<sup>0/7</sup> e 33<sup>6/7</sup> settimane di gestazione con il fine di ottimizzare il timing della somministrazione alla luce delle linee guida NICE 2016, che precisano i criteri di “vera minaccia di parto pretermine”. Per quanto riguarda il taglio cesareo elettivo, già nel 1982 Browns e collaboratori riscontravano, in uno studio condotto su 6880 nascite avvenute a 38 settimane di gestazione, una maggiore frequenza di RDS nei nati da taglio cesareo rispetto ai nati da parto spontaneo. Gli autori pertanto concludevano che l'attesa dell'inizio del travaglio in caso di taglio cesareo elettivo rappresenta la migliore prevenzione di RDS iatrogena.

Dopo più di 30 anni le evidenze non sono cambiate: la migliore profilassi per RDS resta il taglio cesareo di elezione programmato da 39<sup>0/7</sup> di gestazione.

Di seguito vengono riassunti i punti salienti delle recentissime raccomandazioni della Society for Maternal-Fetal Medicine SMFM 2016 (46):

- Si raccomanda la profilassi con betametasone nelle gravidanze singole tra 34<sup>0/7</sup> e 36<sup>6/7</sup> settimane di gestazione ad alto rischio di parto pretermine nei 7 giorni successivi
- Nelle donne con sintomi di parto pretermine tardivo, si raccomanda di verificare la presenza di un travaglio attivo, con dilatazione di almeno 3 cm o raccorciamento del collo del 75%, prima di somministrare i corticosteroidi.
- Non si raccomanda la tocolisi alle donne tra 34 e 36<sup>6/7</sup> settimane di gestazione che ricevono il betametasone con lo scopo di completare la profilassi corticosteroidea, in quanto non è chiaro se i benefici di quest'ultima bilancino i rischi di ritardare il parto
- In presenza di un'indicazione medica per una nascita pretermine tardiva non si raccomanda la profilassi con betametasone, salvo una pianificazione definitiva della nascita prima di 37 settimane.

La SIMP condivide con gli autori dell'editoriale di marzo 2016 dell'OBG management (47) la perplessità sulla somministrazione del betametasone nei pretermine tardivi proponendo un counselling ai genitori per spiegare i potenziali benefici e rischi della profilassi. Per i feti tra 34<sup>0/7</sup>

e 36<sup>6/7</sup> non ci sono sufficienti dati sulla sicurezza del farmaco in quest'epoca di maggiore vulnerabilità neuro-ormonale e neurologica. Infatti, se da un lato si riduce il rischio di neonati che necessitano di supporto respiratorio, dall'altro aumenta la frequenza di ipoglicemia neonatale con possibile comparsa di convulsioni e rischio di danni neurologici, cognitivi e metabolici. Verso il termine della gravidanza, aumenta inoltre il rilascio di cortisolo endogeno, fino a raggiungere livelli tre volte superiori a quelli osservati in una donna al di fuori della gravidanza. Sebbene l'enzima 11 beta idrossisteroidodeidrogenasi placentare giochi un ruolo protettivo, limitando il passaggio transplacentare dei corticosteroidi, la concomitante somministrazione esogena materna degli stessi, rappresenta una reale preoccupazione circa il rischio di sovraesposizione fetale che potrebbe indurre un aumento dell'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nella vita adulta (24, 48, 49). Uno scenario in cui può essere ragionevole offrire la profilassi tra 34<sup>0/7</sup> e 36<sup>6/7</sup> settimane, previo apposito consenso informato, riguarda quelle pazienti che hanno già avuto un precedente parto pretermine tardivo, con successiva necessità di supporto respiratorio per il neonato e sono nuovamente a rischio di parto pretermine alla stessa epoca gestazionale nella gravidanza in corso (24). Tale scenario potrebbe essere supportato dai recenti studi riguardanti i polimorfismi dei singoli nucleotidi responsabili delle differenti risposte individuali nelle famiglie coinvolte (Haas, Somaschini).

Per quanto concerne la somministrazione oltre 37 settimane di gestazione c'è accordo unanime in letteratura sul non proporre tale profilassi, in quanto a quest'epoca si esporrebbero i neonati al rischio di danni neurologici, metabolici e cognitivi nella vita futura. Il follow up a 5 anni del più grande trial randomizzato realizzato (47), in cui dosi multiple di corticosteroidi erano state somministrate a bambini nati a termine, ha mostrato un incremento di 4 volte delle disabilità neurosensoriali. Non è stata dimostrata una relazione dose-risposta, avendosi la stessa percentuale di esiti avversi dopo 1 o 4 cicli ripetuti di corticosteroidi (47). Recentemente la MFMU (50) ha pubblicato una review sullo stato dell'arte degli ANS indicando come prospettive future, ulteriori studi per:

- Dosi nelle gravidanze gemellari
- Criticità nelle gravidanze complicate da pre-eclampsia
- Criticità nelle gravidanze complicate da IUGR
- Taglio cesareo elettivo

Recentemente dagli studi di Norman e coll. si evince che nei neonati estremamente prematuri (24-31 settimane) la somministrazione di ANS si associa ad una immediata e rapida riduzione della mortalità neonatale. In particolare appare evidente che il picco massimo di betametasona nel sangue fetale sia raggiunto già dopo una sola ora dalla somministrazione della prima dose e che dopo 48 ore dalla seconda dose non sia più riscontrabile. Pertanto, gli autori concludono che la somministrazione potrebbe essere efficace anche soltanto un'ora prima del parto (52).

Pertanto, alla luce delle siffatte considerazioni, la SIMP ritiene ragionevole e documentabile un uso appropriato dei corticosteroidi come di seguito:

- Dose: Betametasone 12 mg i.m. da ripetere dopo 24 ore, da eseguire in regime di ricovero
- Il maggior beneficio si ottiene quando la somministrazione avviene tra uno e 7 giorni prima della nascita
- Da 24<sup>0/7</sup> a 33<sup>6/7</sup> in tutte le pazienti a rischio di parto pretermine
- Da 23<sup>0/7</sup> a 23<sup>6/7</sup>: valutazione contestualizzata sulla base della biometria fetale, del rischio reale di parto entro 7 giorni e condivisa da team ostetrico/neonatale con i genitori. Ricordiamo che lo studio più ampio (EXPRESS) riporta l'assenza di studi che rivelino tossicità ad epoche basse e raccomanda la somministrazione anche durante il trasferimento in un centro di III livello.
- Considerare la profilassi da 34<sup>0/7</sup> a 34<sup>6/7</sup>, alla luce delle nuove linee guida NICE. Lasciare la discrezionalità ai singoli centri con una valutazione contestualizzata dei punti nascita. Valutare in modo particolare la somministrazione se vi è una chiara indicazione a taglio cesareo in donne non in travaglio.
- Da 35<sup>0/7</sup> a 36<sup>6/7</sup>: anche se viene raccomandata dalla SMFM 2016 (46) (in pazienti in cui non è stata eseguita

precedentemente, e senza tocolisi), allo stato attuale, la SIMP non la suggerisce, e si riserva di esprimere un'indicazione quando saranno disponibili maggiori dati sul follow-up post-natale (ipoglicemia, convulsioni, aumentato rischio di anomalie neurologiche, comportamentali, metaboliche) e raccomanda un'informativa alla paziente in considerazione del profilo di non sicurezza del trattamento.

- Non somministrare a tutte le donne con minaccia di parto pretermine e distinguere tra vero e falso travaglio pretermine (indicazioni: cervicometria <20 mm, dilatazione cervicale, attività contrattile associata a modificazioni del reperto ostetrico, test biochimico positivo nei casi con valori di cervicometria tra 20 e 30 mm)
- Dosi multiple raccomandate solo in particolari condizioni: quando il primo ciclo è stato effettuato ad un'epoca inferiore a 26 settimane o quando l'epoca gestazionale è inferiore a 33 settimane ed è presente una reale minaccia di parto pretermine con precedente somministrazione eseguita più di due settimane prima
- Taglio cesareo elettivo: programmare da 39<sup>0/7</sup> è la migliore profilassi per le patologie respiratorie da *late preterm*. Per quanto riguarda il taglio cesareo programmato su indicazioni materne e fetali, valutare la profilassi entro 7 giorni tra 34<sup>0/7</sup> e 36<sup>6/7</sup> sulla base delle caratteristiche del punto nascita (assenza di TIN)

- IUGR: allo stato raccomandata fino a 35<sup>6/7</sup> settimane, ma valutare i potenziali rischi
- pPROM: raccomandata fino a 34<sup>0/7</sup> settimane, con monitoraggio degli indici di flogosi; uniche controindicazioni sono la sepsi e la TBC
- Diabete: non è una controindicazione, ma occorre modificare le dosi di insulina per controllare l'iperglicemia farmaco indotta
- PE o HELLP a rischio di parto pretermine iatrogeno: stesse indicazioni utilizzate per le normotese, ossia utile se eseguito entro 7 giorni dal parto fino a 36<sup>6/7</sup>
- Gravidanza plurima: non di routine, stesse indicazioni che per la gravidanza singola, con effetto protettivo se somministrata in caso di reale rischio di parto pretermine ed entro 7 giorni dallo stesso.

## **Bibliografia**

1. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Liggins GC, Howie RN. *Pediatrics*. 1972 Oct;50(4):515-25
2. The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement 1994 Feb 28-Mar 2;12(2)1-24.
3. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 21;3:CD004454. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR.
4. PRACTICE BULLETIN: Management of Preterm Labor. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Number 171, October 2016
5. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 29;(8)
6. Royal College of Obstetricians. Green Top Guideline No 7: Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. London: 2010
7. Gestione del parto pretermine fondazione confalonieri ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI, 2016

8. Soraya Abbasi, Daniel Hirsch, Jonathan Davis, Jorge Tolosa, Nicole Stouffer, Robert Debbs, and Jeffrey S. Gerdes. Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1243-9.
9. David S. McKenna, Glynn M. Wittber, H.N. Nagaraja, and Philip Samuels. The effects of repeat doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:669-73.9.
10. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Apr;22(4):311-4. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes.

Waters TP, Mercer B.

11. Davidson C, Monga M, Ellison D, Vidaeff A. Continuation of pregnancy after antenatal corticosteroid administration: opportunity for rescue? *J Reprod Med* 2010;55:14–8.
12. Mahony R, McKeating A, Murphy T, McAuliffe F, O’Herlihy C, Foley M. Appropriate antenatal corticosteroid use in women at risk for preterm birth before 34 weeks of gestation. *BJOG* 2010;117:963–7.
13. AC Vidaeff, MA Belfort, JP Steer. Antenatal corticosteroids: a time for more careful scrutiny of the indications? *BJOG* 2016 Sep; 123 (10): 1708.

14. Obstetric Care Consensus, Periviable Birth, The American College of Obstetricians and Gynecologists, Nov. 2015
15. Msan AK, Usta IM, Mirza FG, Nassar AH. Use of Antenatal corticosteroids in the management of preterm delivery. American Journal of Perinatology, 2015 Apr; 32(5): 417-426.
16. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Nov;94(11):1203-14. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: prospective population-based observational study (EXPRESS). Källén K, Serenius F, Westgren M, Maršál K; EXPRESS Group.
17. Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V. Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation. Obstetrics and Gynecology, 2008 Apr; 111(4): 921-926.
18. Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks gestation: a systematic review of randomized controlled trials. American Journal of Perinatology. 2011 Jan; 28(1):33-44.

19. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, Andrews WW, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. JAMA. 2011 Dec 7; 306(21):2348-58.
20. Schaap AH1, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. Obstet Gynecol. 2001 Jun;97(6):954-60.
21. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;(3):CD004454.
22. European Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants, 2013 Update. Arch Dis Child Educ Pract Ed.2015 Oct;100(5):257-9

23. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome- 2016 Update, *Neonatology*. 2016 Sep 21;111(2):107-125.
24. C. Gyamfi-Bannerman, E.A. Thom, S.C. Blackwell, A.T.N. Tita, U.M. Reddy, G.R. Saade et al. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *The New England Journal of Medicine*. April 7, 2016 Apr 7; 374(14):1311-1320.
25. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Committee Opinion No 475. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2011 Feb;117(2 Pt 1):422-4.
26. Premature Rupture of Membranes Number. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 172, October 2016) (Replaces Practice Bulletin Number 160, January 2016)
27. Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, Wijnberger LD, Visser GH. Is antenatal treatment effective in preterm IUGR fetus? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2009;88:1068-1073

28. Morrison JL, Botting KJ, Soo PS, McGillick EV, Hiscock J, Zhang S, McMillen IC, Orgeig S. Antenatal steroids and the IUGR fetus: are exposure and physiological effects on the lung and cardiovascular system the same as in normally grown fetuses. *Journal of Pregnancy*. 2012;2012:839656.
29. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31, Royal College. January 2014
30. Viola Seravalli, Ahmet A. Baschat. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015 Jun;42(2):275-88
31. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective cesarean section: pragmatic randomized trial. *BMJ*, 2005 Sep 24; 331(7518):662.
32. Quist-Therson EC, Myhr TL, Ohlsson A. Antenatal steroids to prevent respiratory distress syndrome: multiple gestation as an effect modifier. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 1999 May; 78(5):388-92.

33. Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period, September 2011, NICE Clinical Guideline
34. Management of Monochorionic Twin Pregnancy. Green-top Guideline No. 51, Royal College. November 2016
35. Obstet Gynecol. 2015 Jun;125(6):1377-84. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Murphy KE.
36. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, et al. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. Obstet Gynecol. 2012;119(5):917-923.
37. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, Saigal S, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). JAMA Pediatr. 2013 Dec;167(12):1102-10

38. Asztalos E1, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, et al. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Aug 13;14:272
39. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk for preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 5;(7):CD003935.
40. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009 Mar;200(3):248.e1-9.
41. World Health Organization:WHO Recommendations on Interventions to Improve Pre- term Birth Outcomes. Geneva, WHO, 2015.
42. McKinlay CJ, Dalziel SR, Harding JE. Antenatal glucocorticoids: where are we after forty years? *Journal*

of Developmental Origins of Health and Disease. 2015 Apr;6(2):127-42.

43. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Murphy KE. Association between antenatal corticosteroid administration to birth interval and outcomes of preterm neonates. *Obstetrics and Gynecology*, June 2015;125(6):1377-84.
44. Amr K. Elfayomy and Shaima M. Almasry. Effects on a single course versus repeated courses of antenatal corticosteroids on fetal growth, placental morphometry and the differential regulation of vascular endothelial growth factor. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Nov 2014;40(11):2135-2145.
45. David M. Haas, Dongbing Lai, Sunita Sharma, Jenny Then, Alvin Kho, David A. Flockhart, Kelan Tantisira, Tatiana Foroid. Steroid pathway genes and neonatal respiratory distress after betamethasone use in anticipated preterm birth. *Reproductive Science*. 2016 May;23(5):680-6.
46. SMSF Statement 2016: Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in woman at risk for preterm delivery

47. Alex C. Vidaeff, MD, MPH; Michael A. Belfort, MD, PhD; and Philip Steer, MD. Guest Editorial\_ Need for caution before extending the use of antenatal corticosteroids beyond 34 weeks' gestation. OBGManagement.com | March 2016 | Vol. 28 No. 3
48. Odaka H., Adachi N., Numakawa T. Impact of glucocorticoid on neurogenesis. Neural Regeneration Research 2017 Jul; 12(7): 1028-1035.
49. Hodyl N.A., Crawford T.M., McKerracher L., Lawrence A., Pitcher J.B., Stark M.J. Antenatal steroid exposure in the late preterm period is associated with reduced cord blood neurotrophin-3. Early Human Development 101 (2016): 57-62.
50. Ronald J. Wapner, Cynthia Gyamfi-Bannerman, Elizabeth A. Thom. What we have learned antenatal corticosteroid regimens. Seminars in Perinatology 2016; 40: 291-297
51. Di Renzo GC, Cabero Roura L, Facchinetti F, Helmer H, Hubinont C, Jacobsson B, Jørgensen JS, Lamont RF, Mikhailov A, Papantoniou N, Radzinsky V, Shennan A, Ville Y, Visser GHA, Wielgos M. Preterm labor and birth management :

recommendations from the european association of perinatal medicine. J MAT FET NEON MED IN PRESS

52. Norman M, Piedvache A, Børch K, Drasbek Huusom L, et al. Association of Short Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Intervals With Survival and Morbidity Among Very Preterm Infants. Results From the EPICE Cohort. JAMA Pediatrics May 2017.