

Newsletter (numero 1.2)

Rischio di parto pretermine e corticosteroidi: il primo ciclo è sufficiente

Murphy KE, et al. for the MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-51. [Medline]



Obiettivo

Studio multicentrico controllato randomizzato per valutare se, in caso di rischio di parto pretermine, cicli ripetuti (anziché un ciclo unico) di corticosteroidi prenatali riducono la morbosità e mortalità neonatale senza alterare la crescita fetale.

Metodo

Popolazione

1858 donne gravide (25-32 settimane di età gestazionale) ad elevato rischio di parto pretermine che dopo 14-21 giorni da un iniziale ciclo di corticosteroidi (betametasona o desametasona) non hanno ancora partorito. Vengono escluse le donne che non possono assumere cortisonici, o che li assumono cronicamente, o che avevano assunto il primo ciclo di cortisonici prima della 23 settimana di età gestazionale, donne con corioamnionite, o con feto gravemente malformato. Studio condotto in 80 centri di 20 paesi (Nord e Sud America, Europa, Russia, Asia e Medio Oriente) coordinato dal Canada.

Intervento

937 donne randomizzate a ricevere un ciclo di betametasona (una dose da 12 mg IM ripetuta dopo 24 ore) ogni 14 giorni fino alla 33 settimana di età gestazionale o al momento del parto (l'evento che si verificava per primo).

Controllo

921 donne randomizzate a ricevere una dose di placebo (stesso volume del trattamento di alluminio monostearato IM ripetuto dopo 24 ore), un ciclo ogni 14 giorni fino alla 33 settimana di età gestazionale o al momento del parto (l'evento che si verificava per primo).

Outcomes/Esiti

Morbosità neonatale: distress respiratorio grave (definito come: necessità di ossigeno nelle prime 24 ore, o di surfactant, o radiologia suggestiva); displasia broncopulmonare (definito come: necessità di ossigeno dopo le 36 settimane di età gestazionale o radiologia suggestiva); emorragia intraventricolare di III o IV grado (definito sulla base di ecografia); leucomalacia cistica periventricolare (definito sulla base di ecografia); enterocolite necrotizzante (radiologia suggestiva o diagnosi chirurgica). **Mortalità perinatale o neonatale:** nato morto, morte neonatale durante i primi 28 giorni di vita o prima della dimissione dall'ospedale. Peso, lunghezza, circonferenza cranica del neonato, infezioni neonatali, retinopatia del prematuro, ricovero in UTIN, ventilazione, dotto arterioso pervio che necessita di trattamento, corioamnionite, infezione materna dopo il parto.

Tempo

Ultima valutazione 3 mesi dopo il parto. Studio condotto fra il 2001 e il 2006.

Risultati principali

1164 neonati analizzati nel gruppo intervento e 1140 nel gruppo di controllo. Nessun effetto su: emorragia intraventricolare di III o IV grado (6 vs 9 casi), leucomalacia cistica periventricolare (9 vs 10 casi), enterocolite necrotizzante (10 vs 12 casi), necessità di ossigeno supplementare dopo la rianimazione iniziale (410 vs 427), intubazione e ventilazione endotracheale (175 vs. 204), surfactant (122 vs. 141), infezioni neonatali (105 vs. 91), dotto arterioso pervio che necessita di trattamento (44 vs 42), retinopatia del prematuro (46 vs 34), ricovero in UTIN (192 vs 192). Altri risultati in tabella.

Conclusioni

I neonati esposti a cicli ripetuti (ogni 14 giorni) di steroidi hanno morbosità e mortalità sovrapponibili a quella dei neonati esposti - nei cicli successivi al primo - al placebo, ma alla nascita pesano di meno e hanno lunghezza e circonferenza cranica minori. In caso di minaccia di parto pretermine, non è indicata la ripetizione di cicli di corticosteroidi dopo il primo.

Tabella: esiti neonatali nei due gruppi studiati.

Esiti	Trattamento (1164)	Placebo (1140)	P value
Nato morto o morte neonatale	43 (4%)	40 (4%)	0.82
Sn. distress respiratorio grave	87 (8%)	77 (7%)	0.51
Malattia broncopulmonare	19 (2%)	11 (1%)	0.37
Peso alla nascita (g)	2216 (28.3)	2330 (28.7)	0.0026
Lunghezza alla nascita (cm)	44.5 (0.2)	45.4 (0.2)	<0.001
Circonferenza cranica (cm)	31.1 (0.1)	31.7 (0.1)	<0.001

I testi della scheda di presentazione dello studio sono a cura di Simona Di Mario

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica (5 RCT, 2000 donne, 982 delle quali provenienti da un unico studio), pubblicata in precedenza, aveva rilevato nel gruppo in cui il trattamento veniva ripetuto settimanalmente una riduzione significativa della frequenza e gravità di distress respiratorio neonatale, di ricorso al surfactant e di dotto arterioso pervio che necessita di trattamento [1]. Non era stato rilevato nessun effetto rispetto alla necessità di supporto ventilatorio, ricovero in UTIN, malattia polmonare cronica, leucomalacia, emorragia periventricolare, morte fetale e neonatale. Invariate anche le frequenze di enterocolite necrotizzante, retinopatia del prematuro, Apgar score inferiore a 7 a 5 minuti, circonferenza cranica e lunghezza neonatali. La revisione sistematica aveva rilevato una associazione fra corsi ripetuti e aumento delle frequenze di TC e, per gli esiti neonatali, di bambini piccoli per l'età gestazionale (due studi).

Referenze

1. Crowther CA, et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003935.

Che cosa aggiunge questo studio

In questo studio - di elevata qualità metodologica - la numerosità del campione è quasi pari a quella della revisione sistematica sopra descritta. Combinando i risultati di questo trial con quelli della revisione sistematica, la ripetizione del trattamento non risulta ridurre la frequenza di nati morti, morti neonatali, distress respiratorio grave e malattia polmonare cronica. La ripetizione dei cicli si associa invece, in maniera statisticamente significativa, a ridotta lunghezza alla nascita (-0.9 cm di media), diminuzione di peso (-113 g di media) e diminuzione della circonferenza cranica (-0.6 cm di media). In definitiva, corsi ripetuti (ogni 14 giorni) di corticosteroidi, comparate alla somministrazione di una unica dose, sono associate a una ridotta crescita fetale senza alcun vantaggio per il neonato.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: si tratta di uno studio controllato randomizzato in doppio cieco. Generazione della sequenza di randomizzazione e allocation concealment sono adeguati.
Esiti: definiti dettagliatamente e rilevanti.

Trasferibilità

Popolazione studiata: nei centri che hanno partecipato allo studio la mortalità perinatale varia da meno 10/1000 nati vivi nei paesi europei e in Nord America a oltre 20/1000 nati vivi in Russia, Cina, Giordania e Sud America ed i risultati non sono stati analizzati per macroarea geografica. Non è noto se queste differenze nei tassi di mortalità perinatale possano tradursi in sostanziali differenze nella efficacia dell'intervento.
Tipo di intervento: un corso unico di due dosi di corticosteroidi distanziate di 24 ore presenta un rapporto benefici rischi migliore rispetto ai cicli ripetuti e può essere adottato senza difficoltà.