

Newsletter (numero 16.1)

Ritardo di crescita intrauterino fra 36 e 41 settimane: nessuna differenza fra induzione e attesa

Boers KE et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341:c7087



Obiettivo

Studio clinico controllato randomizzato (RCT) multicentrico di equivalenza (per saperne di più) per valutare se, in caso di ritardo di crescita intrauterina (IUGR) presso il termine o a termine, l'induzione del parto e la politica di attesa e monitoraggio si equivalgano in termini di salute perinatale.

Metodo

Popolazione	eligibili: 1116 donne gravide in 52 ospedali olandesi, con feto singolo cefalico e sospetta IUGR (definita come una o più delle seguenti condizioni: circonferenza addominale o peso fetale stimato inferiore al 10° percentile, appiattimento della curva di crescita al terzo trimestre) a 36-41 settimane di età gestazionale. I feti erano inclusi indipendentemente dai risultati della velocimetria doppler. Escluse le donne con precedente taglio cesareo, diabete mellito o gestazionale in terapia insulinica, insufficienza renale, HIV sieropositività, rottura prematura delle membrane, pre-eclampsia grave, sindrome HELLP, feto con aneuploidia, anomalie congenite rilevate con ecografia, ridotti o assenti movimenti fetali, anomalie del tracciato cardiografico fetale. Prima della randomizzazione sono state effettuate una ecografia transvaginale per determinare la cervicometria e l'esame vaginale per assegnare il punteggio di Bishop.
Intervento	induzione del parto entro 48 ore dall'arruolamento (321 donne). Se punteggio di Bishop > 6 l'induzione prevede amniotomia e ossitocina all'occorrenza, altrimenti prostaglandine intracervicali o intravaginale e catetere di Foley con palloncino riempito di 30 ml di soluzione fisiologica.
Controllo	monitoraggio fino all'inizio del travaglio spontaneo con conta giornaliera dei movimenti fetali, tracciato cardiografico, ecografia, controllo della pressione materna, proteinuria, valutazione laboratoristica della funzionalità epatica e renale e ematocrito bisettimanale (329 donne). Il monitoraggio poteva essere effettuato sia in regime di ricovero che ambulatorialmente. L'induzione o il taglio cesareo programmato potevano essere decisi a discrezione del professionista.
Outcomes/Esiti	esiti primari: esito feto-neonatale composito definito da morte prima della dimissione ospedaliera, punteggio di Apgar a 5 minuti < 7, pH dell'arteria ombelicale < 7.05, ricovero in terapia intensiva neonatale (TIN); esiti secondari: taglio cesareo, parto vaginale operativo, durata del ricovero in TIN, durata del ricovero e morbosità materna (emorragia post-partum > 1000 ml, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia, eclampsia, edema polmonare, tromboembolia, ogni altro evento avverso grave).
Tempo	arruolamento delle donne durato 48 mesi (novembre 2004 - novembre 2008). Follow-up fino alla dimissione ospedaliera.

Risultati principali

Delle 1116 donne potenzialmente eligibili, 650 hanno dato il consenso alla randomizzazione, 452 hanno rifiutato la randomizzazione, ma acconsentito all'utilizzo dei propri dati, 14 hanno rifiutato anche questo. Le donne randomizzate sono risultate essere più giovani, con livello di istruzione inferiore, più spesso fumatrici delle donne che hanno rifiutato la randomizzazione. La compliance con il gruppo di trattamento è stata pari a 95.6% nel gruppo induzione, 49.4% nel gruppo di attesa (166/329 donne sono state indotte su decisione del professionista). La mediana del tempo intercorso fra randomizzazione e parto è risultata 0.9 giorni nel gruppo induzione (range interquartile 0.7, 1.7) e 10.4 giorni nel gruppo di attesa (range interquartile 5.6, 16.0). Tra i due gruppi di studio non è stata identificata alcuna differenza significativa nella frequenza dell'esito composito feto-neonatale, registrato in 17 neonati (5.3%) del gruppo induzione e in 20 (6.1%) del gruppo di controllo (riduzione assoluta del rischio, RAR: -0.8%; intervallo di confidenza al 95% IC 95%: -4.3%, 2.8%). Non si è verificato alcun caso di morte fetale intrauterina. Il taglio cesareo programmato è stato praticato più frequentemente nelle donne del gruppo di attesa (3.3%) rispetto alle donne nel gruppo induzione (0.6%), una differenza statisticamente significativa (RAR: -2.7%; IC 95%: -4.9%, -0.6%) non associata a differenza nel tasso totale di tagli cesarei (tabella). Un maggior numero di neonati del gruppo induzione sono stati ricoverati in un reparto neonatale di livello intermedio di cura (48.4% vs 36.3%; RAR: 12.1%; IC 95%: 4.6%, 19.7%). La tabella riporta i risultati relativi agli altri esiti considerati; solo peso alla nascita e frequenza di pre-eclampsia presentano differenze statisticamente significative fra i due gruppi. Gli autori riferiscono che l'analisi stratificata per centro e parità e per presenza di ipertensione materna non modifica i risultati (dati non riportati nel testo).

Conclusioni

In base a questo studio di equivalenza, in grado di rilevare una differenza fra i due gruppi dell'esito composito > 4.3% - in donne con gravidanza singola complicata da sospetta IUGR fra 36 e 41 settimane di gestazione - la frequenza di eventi avversi feto-neonatali, di parti vaginali operativi e di tagli cesarei registrati nel gruppo induzione del parto non differisce da quella registrata nel gruppo attesa e monitoraggio.

Tabella: associazione fra tipo di intervento e alcuni degli esiti considerati.

Esiti	Gruppo induzione 321 donne (%)	Gruppo attesa 329 donne (%)	Differenza di media o percentuale (IC 95%)
Esito composito feto-neonatale	17 (5.3)	20 (6.1)	-0.8 (-4.3, 2.8)
Apgar a 5 minuti < 7	7 (2.2)	2 (0.6)	1.6 (-0.2, 3.4)
Ricovero in TIN	9 (2.8)	13 (4.0)	1.2 (-4.0, 1.6)
Peso alla nascita (grammi)*	2420 (2220, 2660)	2550 (2255, 2850)	-130 (-71, -188)
Taglio cesareo	45 (14.0)	45 (13.7)	0.3 (-5.0, 5.6)
Morte materna	1 (0.3)	0	nv
Iperensione gestazionale	1 (0.3)	6 (1.8)	-1.5 (-3.1, 0.1)
Pre-eclampsia*	12 (3.7)	26 (7.9)	-4.2 (-0.6, -7.7)
Emorragia post-partum	10 (3.2)	15 (4.7)	-1.5 (-4.5, 1.5)

I testi di questa newsletter sono a cura di Stefano Restaino, Anna Erenbourg, Simona Di Mario

Altri studi sull'argomento

Non ci sono precedenti RCT sulla gestione di IUGR presso il termine o a termine oltre al trial pilota DIGITAT su 33 donne [1]. La linea guida dell'agenzia inglese National Collaborating Centre for Women's and Children's Health sull'induzione del parto [2], sulla base di un trial condotto in 547 donne con sospetto di IUGR fra 24 e 36 settimane di gestazione (GRIT trial) [3] e sulla base del trial pilota DIGITAT [2], conclude che le prove di efficacia per raccomandare l'induzione del parto in caso di IUGR sono insufficienti. Nel caso di IUGR grave con compromissione fetale, l'induzione deve comunque essere evitata per il rischio di perdita fetale [1]. La linea guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists aggiornata nel 2009 segnala la IUGR fra le indicazioni all'induzione del parto [4]. Il protocollo DIGITAT prevede un follow-up a due anni per valutare lo sviluppo dei bambini nei due gruppi di intervento e un'analisi dei costi; ulteriori informazioni saranno quindi presto disponibili. Si segnala infine una revisione narrativa sulla IUGR di recente pubblicazione [5].

Referenze

- van den Hove MM, et al. Intrauterine growth restriction at term: induction or spontaneous labour? Disproportionate intrauterine growth intervention trial at term (DIGITAT): a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125:54-8
- Induction of labour. 2008 Jul. CG 70. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health - National Government Agency
- GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110:27-32
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Induction of labor. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2009 Aug (ACOG practice bulletin; no. 107)
- Figueras F, et al. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Jan 5

Che cosa aggiunge questo studio

Nelle donne con sospetto ritardo di crescita fetale fra 36 e 41 settimane di gestazione l'induzione del parto non differisce da una gestione di attesa in termini di frequenza di parti vaginali operativi, tagli cesarei, ricoveri in terapia intensiva; lo studio non informa però in merito all'esito natimortalità.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: RCT multicentrico, con randomizzazione a blocchi per stratificare per centro e parità. La cecità non era praticabile. Criteri di inclusione e esclusione delle donne chiari e ben descritti. Analisi condotta secondo intention to treat. Il campione di donne arruolate permette di evidenziare una differenza nella frequenza dell'esito composito di almeno 4.3%, ma non è in grado di rilevare una differenza nella frequenza di natimortalità, esito raro associato in letteratura a IUGR. Infine, il mancato utilizzo di carte di crescita personalizzate (customized) può associarsi a un errore sistematico nella classificazione della popolazione arruolata. Le carte customized, infatti, identificano con accuratezza maggiore delle carte di popolazione i feti piccoli a elevato rischio di morbosità e mortalità. Una quota dei feti diagnosticati affetti da IUGR nello studio erano probabilmente solo costituzionalmente piccoli e non avevano problemi di crescita.

Esiti: l'esito primario è un esito composito, meno informativo di esiti distinti. Le variabili considerate sono ben descritte e valutate. E' possibile che il ricovero neonatale in un reparto di livello intermedio sia stato influenzato dalla mancanza di cecità

Trasferibilità

Popolazione studiata: le donne arruolate e randomizzate sono mediamente più giovani delle donne arruolate non randomizzate e delle donne che partoriscono in regione Emilia-Romagna (27 aa; 31 aa; 31.5 aa rispettivamente), hanno meno spesso un diploma di scuola superiore (circa 10%; 21%; 44% rispettivamente), fumano più spesso durante la gravidanza (circa 44%; 27%; 8% rispettivamente). Nella pratica clinica solo 30% delle IUGR è diagnosticato prima del parto: non sappiamo in quale misura le donne che ricevono la diagnosi di IUGR al di fuori di un setting di ricerca siano sovrapponibili alle donne con IUGR arruolate per questo studio.

Tipo di intervento: il tipo di monitoraggio a cui sono state sottoposte le donne nel gruppo di attesa richiede una organizzazione e disponibilità dei servizi non sempre presente (controlli giornalieri o bisettimanali) e i cui costi non sono stati descritti. Oltre la metà delle donne nel gruppo di attesa è stata inoltre sottoposta a induzione del parto sulla base dei risultati del monitoraggio. La non disponibilità di quasi la metà delle donne eleggibili alla randomizzazione suggerisce che le madri abbiano manifestato una decisa preferenza per uno dei due interventi possibili.