

Opinione degli esperti n. 66

Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale in caso di minaccia di parto pretermine

Autori: T. Roos, I. Hösli, D. Bassler, M. Hodel, D. Surbek

Con il sostegno della Società Svizzera di Neonatologia (SGN) e dell'Accademia di medicina feto-materna (AFMM) di SSGO ginecologia svizzera

Riassunto

La presente opinione degli esperti ha lo scopo di fornire un orientamento in merito all'uso del solfato di magnesio (MgSO₄) per la neuroprotezione fetale in caso di parto pretermine, a complemento della linea guida DGGG-SSGO-OeGGG «Prävention und Therapie der Frühgeburt» (Prevenzione e trattamento del parto pretermine) (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-025I_S2k_Praevention-Therapie_Fruehgeburt_2019-05.pdf)

Il MgSO₄ per la neuroprotezione fetale prenatale può essere somministrato alle gestanti che mostrano segni di parto prematuro acuto tra 24+0 settimane di gravidanza (sdg) e 32+0 sdg: contrazioni uterine con dilatazione cervicale, con o senza rottura prematura delle membrane (PPROM), con parto prematuro spontaneo o indicato/pianificato indipendentemente dall'indicazione e dal numero di feti.

La somministrazione prenatale di solfato di magnesio immediatamente prima di un parto prematuro può migliorare importanti esiti pediatrici, in particolare la paralisi cerebrale e i disturbi della motricità grossolana. Sulla somministrazione fetale di glucocorticoidi, finalizzata tra l'altro alla neuroprotezione fetale, esiste una separata opinione degli esperti (n. 56). Altre sostanze per la neuroprotezione fetale (EPO, cellule staminali a scopo terapeutico) sono in fase di sperimentazione clinica, ma attualmente non sono disponibili per l'uso nella routine clinica. La presente opinione degli esperti si basa sulla letteratura pubblicata e sulle linee guida cliniche di altre società specialistiche nazionali.

Introduzione

La prematurità è strettamente associata alla mortalità precoce dei bambini colpiti (1). Le conseguenze a breve termine del parto pretermine sono spesso la sindrome da distress respiratorio e, più raramente, le emorragie intraventricolari, le affezioni polmonari croniche, la retinopatia e l'enterocolite necrotizzante (2). Gli effetti a lungo termine della prematurità influenzano in particolare lo sviluppo cerebrale. Rispetto ai bambini nati a termine, i neonati prematuri che sopravvivono hanno un aumentato rischio di danni cerebrali, che possono portare a paralisi cerebrale (PC), cecità, sordità e disturbi della sfera cognitiva. Minore è l'età gestazionale raggiunta, maggiori sono i rischi di sequele cerebrali sostanziali (2, 3).

Studi osservazionali condotti negli anni Novanta hanno indicato per la prima volta una possibile correlazione tra la somministrazione prenatale di solfato di magnesio alla madre e un'eventuale riduzione della paralisi cerebrale infantile (4, 5, 6). Sono seguiti diversi studi randomizzati controllati (RCT) in cui l'esito neurologico dei bambini sembrava confermare tale ipotesi, ma in misura non significativa (7, 8, 9, 10, 11). Questi 5 RCT sulla somministrazione prenatale di magnesio, 4 dei quali finalizzati alla neuroprotezione fetale (7, 8, 9, 11) e uno al trattamento della preeclampsia (10), hanno compreso complessivamente 5493 donne e 6131 bambini e sono stati registrati in analisi Cochrane. L'ultimo aggiornamento Cochrane del 2009 ha identificato per la prima volta una riduzione relativa del 32% del tasso di paralisi cerebrale nel gruppo di bambini sopravvissuti le cui madri avevano ricevuto solfato di magnesio durante la gravidanza (12). Sebbene la riduzione assoluta del rischio sia solo dell'1,7%, ciò rappresenta comunque un significativo passo avanti nella regressione di una condizione clinica che si è dimostrata molto refrattaria agli interventi. Nell'analisi congiunta di questi 5 studi non è stato rilevato alcun effetto significativo sull'endpoint primario composito per il bambino, vale a dire la riduzione della mortalità infantile o della paralisi cerebrale (rischio relativo [RR] 0,94, intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,85-1,05) (13). Tuttavia, la metanalisi dei soli 4 studi finalizzati alla neuroprotezione prenatale ha mostrato che in caso di parto pretermine la somministrazione prenatale di magnesio alla madre può ridurre significativamente sia la mortalità sia il tasso di paralisi cerebrale e disfunzione della motricità grossolana rispetto a nessun trattamento (RR 0,86, IC al 95%: 0,75-

Livello di evidenza

la

la

0,99, 4448 bambini). Il Number-Needed-to-Treat (NNT) era di 41 per prevenire la morte o la paralisi cerebrale in un neonato pretermine (13).

Successivamente, una metanalisi dei 5 studi basata sui dati individuali dei partecipanti ha confermato, per i bambini sopravvissuti, un notevole effetto protettivo della terapia con solfato di magnesio verso la paralisi cerebrale (13). Ciò è stato vero sia per l'analisi di tutti e cinque gli studi (RR 0,68, IC al 95%: 0,54-0,87, 4601 bambini, 5 studi, NNT per il beneficio: 46) sia per quella riferita ai soli 4 studi finalizzati alla neuroprotezione (RR 0,68, IC al 95% 0,53-0,87, 3988 bambini, 4 studi, NNT per il beneficio: 42). In caso di parti prematuri prima di 33 settimane di gravidanza, l'effetto del trattamento neuroprotettivo variava poco in funzione della causa del parto prematuro o dell'età gestazionale a cui era stato somministrato il solfato di magnesio con finalità neuroprotettive. Sia la quantità totale di solfato di magnesio sia la somministrazione di una dose di mantenimento, per lo più sotto forma di infusione continua, non hanno avuto effetti statisticamente significativi in termini di endpoint primario, ossia riduzione della mortalità infantile o paralisi cerebrale (13). Di conseguenza, il solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale dovrebbe essere somministrato alla più bassa dose efficace in un singolo bolo di 4 g di MgSO₄ (13). Non sono state osservate differenze statisticamente significative per nessuno degli endpoint neonatali secondari (13), che comprendevano un punteggio APGAR a 5 minuti < 7, rianimazione attiva alla nascita, respirazione assistita del neonato dopo il parto, emorragia intraventricolare, convulsioni neonatali, encefalopatia neonatale, infezioni sistemiche ed enterocolite necrotizzante. Per il gruppo trattato con MgSO₄ è stato osservato solo un peso alla nascita leggermente inferiore in base al punteggio Z (differenza media -0,05, IC al 95%: -0,10; -0,00; p = 0,04).

L'endpoint primario di 2 studi randomizzati è stata l'insorgenza di complicanze serie correlate alla somministrazione di magnesio nelle gestanti. Su un totale di 1635 donne, non sono stati rilevati eventi avversi seri, compresi morte, arresto cardiaco o arresto respiratorio (7, 8).

L'esatto meccanismo della neuroprotezione da solfato di magnesio non è chiaro. Il solfato di magnesio può bloccare i recettori cerebrali del glutammato e quindi ridurre l'afflusso di calcio nelle cellule. È possibile che ciò prevenga i danni cerebrali post-ipossici nel periodo neonatale (12).

Indicazione

Questa opinione degli esperti si basa, oltre che sugli studi randomizzati e sulle metanalisi, anche sulle raccomandazioni già esistenti in diversi paesi (14, 15, 16, 17, 18, 19). L'uso del solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale è raccomandato dalla linea guida comune di DGGG, OEGGG e SSGO (20).

La somministrazione prenatale di solfato di magnesio per la neuroprotezione dovrebbe essere limitata al periodo che precede la sdg 32+0. Il tasso di lesioni cerebrali nei nati pretermine e, quindi, di paralisi cerebrale aumenta considerevolmente in caso di parti prematuri prima di 32+0 sdg (2, 3). I dati ricavati in osservazioni a lungo termine non hanno finora evidenziato in età scolare alcun svantaggio o beneficio della somministrazione prenatale di MgSO₄, ma si tratta di dati limitati (7, 21, 22, 23). Il limite inferiore per la somministrazione di MgSO₄ dovrebbe essere 24+0 sdg. Con la somministrazione di solfato di magnesio per la neuroprotezione prima di 24+0 settimane di gravidanza sono stati descritti casi di rottura intestinale fetale spontanea (24).

Di conseguenza, il solfato di magnesio (MgSO₄) nel periodo prenatale può essere somministrato in caso di minaccia acuta di parto pretermine tra 24+0 sdg e 32+0 sdg.

La neuroprotezione con solfato di magnesio può essere realizzata in caso di parto prematuro spontaneo o programmato, indipendentemente dall'indicazione fetale o materna e dalla modalità di parto e sia per gravidanze singole che multiple. Segni di parto pretermine acuto: contrazioni con dilatazione cervicale, con o senza rottura prematura delle membrane (PPROM).

Momento di somministrazione del MgSO₄: in base all'impiego negli studi e in conformità con le raccomandazioni delle società nazionali in Australia, USA e Regno Unito, la somministrazione di MgSO₄ dovrebbe avvenire idealmente almeno 4 o più ore prima del parto (14, 15, 16, 17, 18). In caso di prosecuzione dell'attività contrattile nonostante la tocolisi (inefficacia della tocolisi), con l'interruzione del trattamento tocolitico è consigliabile la somministrazione prenatale di MgSO₄ per la neuroprotezione.

Posologia

La somministrazione prenatale di solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale è ragionevole alla più

lb

la

bassa dose efficace sotto forma di singolo bolo di 4 g (13). Il bolo di MgSO₄ dovrebbe essere somministrato come infusione breve nell'arco di 15 minuti.

Una dose di mantenimento opzionale di 1 g di MgSO₄/ora può essere somministrata come infusione continua, ma non è generalmente raccomandata (13). Questa infusione può essere proseguita fino al parto, ma non per più di 24 ore, a seconda di quale condizione si verifica per prima.

la

Ripetizione

In caso di nuova minaccia acuta di parto pretermine nel prosieguo della gravidanza, la somministrazione di MgSO₄ per la neuroprotezione fetale può essere ripetuta una volta (14, 18).

IV

Controlli clinici e di laboratorio

In genere non sono richiesti controlli del livello di magnesio. La dose di MgSO₄ sotto forma di bolo raccomandata in questa opinione degli esperti e testata in studi randomizzati sulla neuroprotezione non ha evidenziato effetti collaterali materni gravi né effetti collaterali a breve o medio termine nei neonati (13). Effetti collaterali materni moderati (vampate, tachicardia) non vengono eliminati prolungando la durata dell'infusione del bolo a 60 minuti (19). Eventualmente potrebbe però risultare ridotta l'efficacia neuroprotettiva del bolo.

la

La potenziale interazione tra calcio-antagonisti come la nifedipina e il MgSO₄ può in linea di principio portare a ipotensione e blocco neuromuscolare. Tuttavia, uno studio controllato non ha rilevato alcun aumento del rischio per questa combinazione e, di conseguenza, secondo le raccomandazioni canadesi non vi è alcuna controindicazione alla neuroprotezione, qualora venga utilizzata nifedipina come antipertensivo o tocolitico (16, 25). Altre linee guida nazionali non raccomandano alcuna cautela particolare in queste combinazioni di medicinali (18).

III

Con la somministrazione prenatale alla madre di MgSO₄ per la neuroprotezione fetale al dosaggio in bolo qui indicato per i prematuri non deve essere temuto alcun ulteriore effetto negativo per il neonato pretermine (13). In particolare, considerati i risultati degli RCT e delle metanalisi, non è previsto alcun deficit respiratorio aggiuntivo (7, 8, 12). Tuttavia, è opportuno informare i pediatri dell'uso di una neuroprotezione con MgSO₄.

la

IIb

In caso di concomitante preeclampsia, il bolo di magnesio per la neuroprotezione può essere incluso nel rispettivo schema terapeutico o profilattico dell'eclampsia specifico del reparto. Si ricorda che il bolo per la neuroprotezione viene somministrato come infusione breve entro 15 minuti.

IV

IV

Generalmente non è raccomandata un'infusione continua di MgSO₄ per la neuroprotezione (13). Se tuttavia si utilizza un'infusione continua di MgSO₄, in linea di principio e anche secondo la raccomandazione dell'RCOG devono essere controllati almeno ogni 4 ore la pressione arteriosa, il polso, la frequenza respiratoria e il riflesso patellare (18). In caso di insufficienza renale, oliguria o segni di insufficienza renale acuta, si deve aumentare la frequenza di questi controlli e ridurre la dose dell'infusione di MgSO₄. In questi casi, oltre ai controlli clinici, sono indicati anche esami dei livelli sierici di magnesio. In caso di sovradosaggio, si deve interrompere l'infusione. Antidoto: CaCl₂ 10%, 5-10 ml e.v.

la

la

Controindicazioni della terapia con magnesio: miastenia grave, malattie polmonari gravi, disturbi della conduzione cardiaca.

Il trattamento prenatale con MgSO₄, somministrato poco prima di un parto prematuro precoce ai fini della neuroprotezione fetale, riduce il rischio di paralisi cerebrale e il rischio combinato di mortalità fetale/neonatale e paralisi cerebrale. Il beneficio può essere osservato indipendentemente dalla causa del parto pretermine, con un effetto simile su un ampio intervallo di età gestazionale e indipendentemente dal regime terapeutico utilizzato (13). Un uso diffuso di questa profilassi ha il potenziale di ridurre i danni neurologici a lungo termine di bambini molto prematuri e quindi di contribuire sostanzialmente alla loro salute.

Raccomandazione

Il solfato di magnesio (MgSO₄) nel periodo prenatale per la neuroprotezione fetale può essere somministrato alla madre in caso di minaccia di parto pretermine tra 24+0 sdg e 32+0 sdg. La neuroprotezione può essere realizzata nel parto prematuro spontaneo o programmato, indipendentemente dall'indicazione fetale o materna e dalla modalità di parto e sia per gravidanze

<p>singole che multiple. La somministrazione prenatale di solfato di magnesio per la neuroprotezione fetale è ragionevole alla più bassa dose efficace sotto forma di singolo bolo di 4 g (13). Il bolo di MgSO4 dovrebbe essere somministrato come infusione breve nell'arco di 15 minuti. La somministrazione di MgSO4 dovrebbe avvenire idealmente almeno 4 o più ore prima del parto (14, 15, 16, 17, 18). In caso di nuova minaccia acuta di parto pretermine nel prosieguo della gravidanza, la somministrazione di MgSO4 per la neuroprotezione fetale può essere ripetuta una volta (14, 18).</p>	<p>la la la IV</p>
---	--------------------------------

Data: 16 dicembre 2019

Dichiarazione di conflitti di interessi

Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione a questa opinione degli esperti.

Bibliografia: presso gli autori

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
<p>Ia Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi controllati e randomizzati.</p>	<p>A In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).</p>
<p>Ib Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.</p>	<p>B Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza IIa, IIb, III).</p>
<p>IIa Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.</p>	<p>C Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).</p>
<p>IIb Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> Buona pratica La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.</p>
<p>III Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.</p>	
<p>IV Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.</p>	

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006)

La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.