



GINEXMAL RCT

Induzione del Travaglio di Parto versus Management di attesa nelle gravidanze con Diabete Gestazionale

Razionale e obiettivi della ricerca

Il diabete gestazionale è una delle più comuni complicanze della gravidanza e la sua incidenza è stimata intorno al 7% (1). I nati da donne gravide con diabete gestazionale (GDM) sono significativamente più esposti a rischio perinatale. Tale rischio è soprattutto correlabile a macrosomia fetale, in ultimo associata ad aumento del rischio di lesioni traumatiche e asfissia durante il parto (2). La frequenza di nati con macrosomia o peso alla nascita superiore al 90° centile è, infatti, maggiore in queste donne rispetto alla popolazione generale (3). Questi neonati, per il caratteristico accrescimento intrauterino subito, si presentano con una massa del tronco maggiore rispetto alla testa e questo comporta durante il parto un' aumentata incidenza di distocie e rischio di lesioni neonatali con esiti permanenti (4). In queste gravidanze si osserva poi un' aumentata frequenza di tagli cesarei, non sempre giustificata. L' American College of Obstetricians and Gynecologists afferma che il cesareo elettivo possa essere indicato per donne con GDM e un peso stimato fetale > 4500g (5). L' American Diabetes Association afferma che il GDM di per sé non sia indicazione per taglio cesareo o per parto prima delle 38 settimane gestazionali complete (6). Il prolungamento della gravidanza oltre le 38 settimane aumenta il rischio di macrosomia fetale senza ridurre l'incidenza di taglio cesareo, così che il parto durante la 38° settimana di gestazione è raccomandato, a meno che specifiche considerazioni ostetriche determinino un management alternativo (6). Le attuali linee guida sono però primariamente basate su studi retrospettivi e che riassumono l'esperienza di singole realtà ospedaliere sugli esiti materni e neonatali, lasciando ampio spazio a variazioni nella scelta di come gestire clinicamente queste pazienti: attesa, induzione o taglio cesareo elettivo (1). Mancano quindi evidenze forti in letteratura, derivanti da studi prospettici e in particolare da trial clinici randomizzati, a favore o contro l'efficacia e la sicurezza dell' induzione del parto nelle donne con diabete gestazionale (1).

Referenze

1. Witkop CT et al. Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes. A systematic review. *Obst Gynecol* 2009; 113(1): 206.
2. Persson B et al. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(2):B79
3. Conway DL. Elective deliver of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased caesarean deliveries. *Am J Obstet Gynec* 1998; 178:922.
4. Langer O et al. Management of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynec Clin North Am* 1996; 23:137.
5. ACOG. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. *ACOG Practice Bulletin*. No 30. Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98:525.
6. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27: S88.

Metodi

Trial controllato randomizzato multicentrico in aperto. Lo studio sarà realizzato presso la S.C. di Patologia Ostetrica dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste (Centro coordinatore) e presso gli altri centri partecipanti elencati nella sezione "Altri Enti coinvolti". È prevista l'approvazione del protocollo da parte dei Comitati di Bioetica dei Centri partecipanti. Alle pazienti arruolabili, dopo adeguata spiegazione della procedura, verrà richiesto di sottoscrivere un consenso.

Pazienti

È previsto il reclutamento di gravide che presentino le seguenti caratteristiche:

- 1) età materna > 18 anni;
- 2) gravidanza singola e presentazione di vertice;
- 3) età gestazionale compresa tra 38 e 39 settimane, stabilita attraverso ultima mestruazione (UM) e/o esame ultrasonografico nel primo trimestre quando accessibile;
- 4) diagnosi di diabete gestazionale basata sugli standard correnti: curva glicemica 50g (GCT, glucose challenge test >140) seguita da > 2 indici anormali nell'OGTT (OGTT, oral glucose tolerance test). Le pazienti con GCT > 200 mg/dl saranno sottoposte a 100g OGTT. Se prima dell'inizio dello studio si renderanno disponibili i nuovi criteri per la diagnosi di diabete gestazionale basati sulla consensus HAPO, si prevede la loro adozione;
- 5) Nessun'altra controindicazione al parto vaginale.

Saranno escluse dallo studio le gravide con diabete pregestazionale, precedente taglio cesareo, peso fetale stimato > 4000g al reclutamento, qualsiasi controindicazione al parto vaginale, età gestazionale incerta, valutazione del benessere fetale non rassicurante che indichi la necessità di

intervento ostetrico immediato (Parto Immediato/Taglio cesareo d'emergenza), malattia materna complicante la gravidanza tale da necessitare parto immediato (per es. preeclampsia severa), pazienti con Bishop score > 7 al reclutamento, anomalia fetale conosciuta. E' previsto il reclutamento di 1760 pazienti (880 per gruppo d'intervento). La numerosità campionaria stimata è sufficiente a evidenziare una differenza tra i due trattamenti rispetto all'outcome principale (incidenza di tagli cesarei) maggiore/uguale al 6% (31% di tagli cesarei nel gruppo di attesa vs 25% di tagli cesarei nel gruppo induzione e differenza relativa fra i 2 gruppi del 20% in favore dell'induzione; Kjos at al., 1993) con un errore alfa del 5% e una potenza dell'80%.

Intervento

Le donne arruolabili saranno randomizzate a ricevere:

- 1) gruppo sperimentale: Induzione di travaglio di parto;
- 2) gruppo di controllo: Management di attesa.

Se la paziente sarà assegnata al gruppo d'induzione, sarà ricoverata presso la nostra struttura Ospedaliera e, sotto controllo medico, le sarà somministrato PREPIDIL 0.5 mg intracervicale ogni 6-8 ore se il Bishop score < 5 o 2mg se il Bishop score ≥ 5 (fino a un massimo di 5 dosi) oppure PROPESS intravaginale in singola somministrazione con l'obiettivo di avviare il travaglio di parto. Nel caso in cui il travaglio inizi sarà trasferita in sala parto per l'espletamento dello stesso. Nel caso in cui il travaglio non inizi, le sarà proposto un metodo alternativo: l'infusione ossitocica, l'induzione con catetere di Foley oppure il taglio cesareo a discrezione del medico che la segue nell'interesse del benessere della donna e del feto. Se invece la paziente dovesse essere assegnata al gruppo di attesa, è previsto il monitoraggio del benessere del feto presso la nostra struttura con esame ecografico e cardiotocografia due volte alla settimana fino alla 41° settimana di gestazione. In tale data, in assenza di segni di avvio di travaglio spontaneo, si provvederà all'induzione del parto, secondo lo schema già descritto. In presenza di segni non rassicuranti per il benessere fetale in uno dei controlli realizzati, l'induzione di parto sarà invece proposta immediatamente. La randomizzazione avverrà a livello centralizzato coordinata dal Servizio di Epidemiologia e Biostatistica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste con utilizzo di PC. La lista di randomizzazione sarà stratificata per centro e bloccata. Sarà garantito l'adeguato nascondimento della sequenza generata con l'utilizzo di buste opache, sigillate, numerate in maniera consecutiva, al cui interno sarà riportato il trattamento assegnato sulla base della randomizzazione. Il personale medico direttamente coinvolto nella gestione della paziente aprirà di volta in volta la busta con il numero più basso disponibile e assegnerà la paziente al gruppo di randomizzazione.

Esiti

Esito principale dello studio è l'incidenza di taglio cesareo. Esiti secondari sono l'incidenza di distocia di spalla, la necessità di parto vaginale operativo, gli esiti di parto (lacerazioni perineali, necessità di trasfusione di sangue...), le complicanze materne perinatali, le complicanze mediche neonatali (policitemia, ipoglicemia, iperbilirubinemia...) e l'incidenza di ammissione del neonato all'unità di terapia intensiva neonatale.

Gli esiti saranno valutati in corso di procedura e fino alla dimissione della paziente e del neonato.

Raccolta dei dati

Lo studio avrà la durata di 2 anni.

Tutte le informazioni rilevanti sui soggetti arruolati, i dati di esito e il gruppo di randomizzazione saranno inserite in un apposito questionario cartaceo (vedi allegato 3; Criteri di inclusione e esclusione, dettagli relativi al progetto di ricerca, dati anagrafici, anamnesi ostetrica remota e caratteristiche della gravidanza attuale) e saranno in un secondo tempo trasferite su database elettronico residente sul web, opportunamente criptato, e accessibile direttamente ai ricercatori nelle diverse sedi dello studio. Non ci sarà quindi trasmissione di materiale cartaceo ma i dati verranno immessi su supporto elettronico direttamente dal personale dei centri partecipanti. I dati, resi anonimi, saranno trattati e analizzati a livello centralizzato presso il Servizio di Epidemiologia e Biostatistica dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste, con l'ausilio del software STATA 9.

Piano di analisi

Le variabili continue saranno riportate come medie e deviazioni standard (DS); le variabili categoriche come numeri e percentuali.

I due gruppi saranno confrontati rispetto alle loro caratteristiche principali per valutare l'efficacia della randomizzazione.

Rispetto all'analisi principale dello studio, si confronterà la frequenza di TC nei due gruppi con il test del chi-quadrato. È previsto di controllare tale relazione per possibili fattori influenzanti (ad esempio: grado di controllo del diabete, obesità, centro di provenienza, ecc) con analisi multivariata (regressione logistica).

Il confronto tra gruppi per le variabili di esito secondario avverrà con ANOVA per le variabili continue e con il test del chi-quadrato per le variabili categoriche.

Saranno considerate significative le differenze con $p < 0.05$.