

“Planned vaginal birth or elective repeat caesarean: patient preference restricted cohort with nested randomised trial”

Commento a cura Giovanni Baglio, Serena Donati e Cristina Morciano - gruppo di coordinamento della linea guida: “Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole – seconda parte.

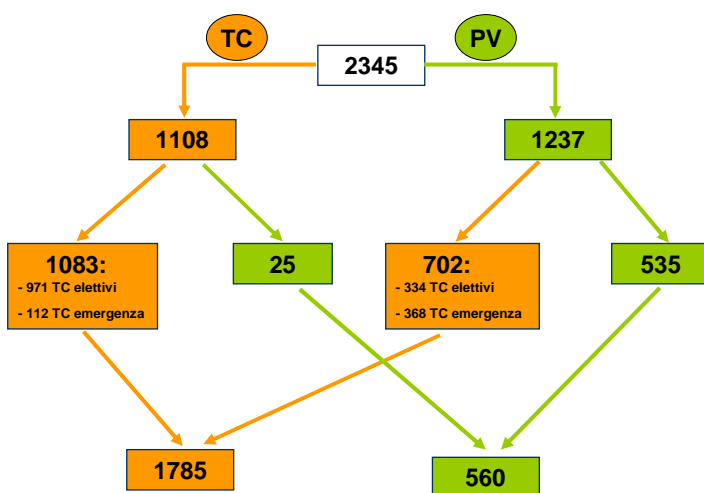
La rivista PlosMedicine ha pubblicato nel numero di marzo 2012 uno studio condotto in Australia da Caroline Crowther e collaboratori dal titolo: *Planned vaginal birth or elective repeat caesarean: patient preference restricted cohort with nested randomised trial* (1). Nelle conclusioni dello studio gli autori affermano che le donne che hanno già avuto un taglio cesareo, sottoponendosi ad un cesareo programmato nella gravidanza successiva ridurrebbero i rischi per sé e per il neonato. In Italia i risultati di questo studio sono stati diffusi dai media senza un’analisi critica della qualità metodologica del lavoro, alimentando confusione circa la modalità di parto raccomandabile dopo precedente taglio cesareo, sia tra i professionisti sanitari sia tra il grande pubblico.

Gli esperti nazionali che hanno collaborato alla stesura della linea guida SNLG :”Il taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole” (2) hanno pertanto ritenuto opportuno esprimere un parere in merito all’articolo di Crowther (1).

Lo studio ha coinvolto 2.345 donne con un precedente cesareo, reclutate in 14 unità di ostetricia australiane, selezionate come eleggibili per un travaglio di prova in base ai criteri di inclusione ed esclusione raccomandati in linee guida per la pratica clinica di Regno Unito, USA e Canada. Lo studio non è population-based e non sono disponibili dati descrittivi dei 14 centri partecipanti neppure per quanto riguarda la loro percentuale di cesarei e di cesarei ripetuti. E’ pertanto impossibile comprendere la specificità delle singole realtà assistenziali in merito all’offerta del parto vaginale dopo cesareo.

La percentuale di donne che ha accettato la randomizzazione al parto è stata pari allo 0,9% (22/2345), impedendo di fatto la realizzazione di un trial clinico randomizzato. Quindi, nonostante il titolo dello studio e la discussione del lavoro possa trarre in inganno, il disegno dello studio è di tipo osservazionale e il 99,1% delle donne arruolate sono assegnate entrate a far parte del gruppo travaglio di prova o del gruppo taglio cesareo ripetuto esclusivamente in base alla loro preferenza. La figura 1 presenta la modalità di espletamento del parto desiderata ed effettuata dalle donne arruolate nello studio ed evidenzia come nella coorte di donne che avevano scelto il travaglio di prova (n=1237) solo 535 (43,2%) hanno partorito per via vaginale mentre 334 (27,0%) hanno subito un taglio cesareo elettivo e 368 un taglio cesareo di emergenza.

**Fig.1 distribuzione delle donne per modalità di parto scelta ed effettuata**



Questo studio ha adottato una analisi *intention to treat*, mandatoria per gli studi clinici controllati randomizzati, ma non altrettanto informativa per gli studi osservazionali come questo, dove è invece essenziale descrivere il numero di soggetti presenti in ogni fase dello studio e gli esiti analizzati per tipo di intervento/esposizione e per sottogruppo (3). Nella ricerca di Caroline

Crowther *et al* oltre la metà (57%) delle donne i cui esiti sono stati registrati nel gruppo parto vaginale ha in realtà subito un taglio cesareo, ma gli autori non presentano gli esiti per sottogruppo. Pertanto non è possibile sapere se i “gravi esiti avversi” si siano verificati solo nel gruppo parto vaginale o anche nelle donne che, pur avendo scelto il parto vaginale, hanno poi subito un taglio cesareo. Non vengono inoltre esplicitate le indicazioni in base alle quali 334 donne (27%), tra quelle già selezionate come eleggibili per il parto vaginale, sono state invece indirizzate al cesareo programmato.

Altro punto critico dello studio riguarda la definizione degli esiti. Sia l'esito primario che il secondario sono esiti composti che comprendono outcome di rilevanza clinica molto diversa; pertanto, per interpretare correttamente le informazioni desunte dalle prove, è indispensabile esaminare l'importanza relativa, la frequenza e la coerenza della dimensione dell'effetto tra i diversi elementi dell'esito composito perché i componenti più frequenti potrebbero essere solo i meno gravi (4).

L'esito primario dello studio è composto dalla somma delle morti feto-neonatali (ogni morte del feto dopo l'entrata nello studio o di un bambino nato vivo prima della dimissione ospedaliera, escluse le malformazioni congenite letali) e della morbosità infantile grave, definita come uno o più tra i seguenti eventi: trauma della nascita (emorragia subdurale o intracerebrale, lesioni del midollo spinale, frattura della base cranica, altra frattura, lesione di nervo periferico presenti al momento della dimissione dall'ospedale); convulsioni entro le 24 ore di età o che per essere controllate richiedono il trattamento con due o più farmaci; punteggio di Apgar <4 a 5 min; pH <7.0 del sangue cordonale (arterioso o venoso) e/o deficit di basi  $\geq 12$  mmoli/litro; encefalopatia neonatale grado 3; ricovero in terapia intensiva neonatale (UTIN) >4 giorni; grave malattia polmonare neonatale (definita come pressione media delle vie aeree >10 o frazione di ossigeno inspirato >0,80 con necessità di ventilazione); comprovata enterocolite necrotizzante; comprovata infezione sistemica nelle prime 48 ore trattata con antibiotici. Il pH <7.0 del sangue cordonale (arterioso o venoso) e il deficit di basi  $\geq 12$  mmoli/litro non sono fattori indipendenti e sono ovviamente meno frequenti in caso di taglio cesareo grazie ai mancati effetti da compressione tipici del travaglio di parto spontaneo.

Anche l'esito secondario dello studio, riferito alla salute materna, è rappresentato dall'insieme dei casi di morte materna o morbosità materna grave definita come: rottura uterina (rottura clinicamente significativa che coinvolge l'intero spessore della parete uterina e richiede la riparazione chirurgica), emorragia grave (perdita di sangue  $\geq 1.500$  ml e/o che richiede emotrasfusione), isterectomia per qualsiasi complicazione derivante dal parto, ematoma perineale o vulvare che richiede evacuazione, trombosi venosa profonda o tromboflebite che richiede terapia anticoagulante, embolia polmonare che richiede terapia anticoagulante, polmonite infettiva, da aspirazione o da altre cause; sindrome da distress respiratorio, infezione della ferita (che richiede il prolungamento della degenza ospedaliera o un nuovo ricovero dopo la dimissione) o deiscenza della ferita, danni alla vescica, all'uretere o all'intestino che richiede riparazione chirurgica, lacerazione cervicale estesa al segmento uterino inferiore, estensione anomala dell'incisione uterina; presenza di fistola che coinvolge il tratto genitale, ostruzione intestinale o ileo paralitico, edema polmonare, ictus (definito come deficit neurologico acuto >24 ore), arresto cardiaco o arresto respiratorio, ogni altra grave complicanza materna conseguente al parto (come giudicato da una commissione di valutazione degli eventi sfavorevoli, in cieco rispetto a gruppo di allocazione e modalità di parto). La frequenza dell'esito composito primario è risultata inferiore nel gruppo taglio cesareo programmato (10/1108; 0,9%) rispetto al gruppo travaglio di prova (30/1237; 2,4%) (RR: 0,39, IC 95%: 0,19, 0,80). Tuttavia, analizzando separatamente i singoli componenti dell'esito composito, non si osserva alcuna differenza statisticamente significativa per nessuno degli esiti neonatali fra i due gruppi. Le due morti fetali, registrate nel gruppo travaglio di prova, sono avvenute a 39 settimane, sono state giudicate inspiegabili e non è possibile correlarle alla modalità di parto quanto piuttosto all'età gestazionale delle donne del gruppo travaglio al momento del parto dal momento che al crescere dell'età gestazionale è associato un aumento di mortalità perinatale e morbosità infantile. Utilizzando i dati di questo studio non è possibile attribuire al cesareo programmato la prevenzione delle morti fetali perché i due gruppi a confronto presentano una differenza statisticamente significativa nell'epoca gestazionale (media  $40.0 \pm 1.1$  nel gruppo travaglio e media  $38.8 \pm 0.7$  nel gruppo cesareo elettivo). Per quanto riguarda la morbosità, nessuna differenza è stata osservata nei due gruppi nella frequenza di convulsioni neonatali

(1/1208 vs 1/1237), encefalopatia di terzo grado (0/1208 vs 0/1237), gravi malattie polmonari (2/1208 vs 1/1237) o enterite necrotizzante (0/1208 vs 0/1237).

Fra gli esiti secondari riferiti alla salute materna, solo la frequenza di perdita ematica >1500 ml e/o la necessità di emotrasfusione è risultata inferiore nel gruppo taglio cesareo elettivo rispetto a quella registrata nel gruppo travaglio di prova (rispettivamente 9/1108, 0,8% e 29/1237, 2,3%; RR: 0,37; IC 95% 0,17, 0,80). Tuttavia questi risultati sono in contrasto con quanto riportato in una recente metanalisi di studi osservazionali (5), in cui la maggiore perdita ematica è risultata associata al taglio cesareo elettivo. L'evento più temuto, la rottura d'utero, in termini relativi è risultata il doppio nel gruppo travaglio di prova rispetto al gruppo taglio cesareo elettivo. Tuttavia, in termini assoluti è risultato un evento raro (rispettivamente circa 1 ogni 500 donne e 1 ogni 1000 donne), per cui assumendo un tasso pari a 6% di morti perinatali conseguenti a rottura uterina (6), la frazione di mortalità perinatale attribuibile a rottura d'utero in travaglio di prova sarebbe pari a 0,006%.

Inoltre l'aggiustamento per i possibili confondenti non è completo, manca ad esempio il controllo per età materna, per peso alla nascita e per modalità di induzione che potrebbero avere un ruolo nei diversi esiti. Anche i criteri adottati per aggiustare in base alle indicazioni del pregresso TC non sono valutabili perché non esplicitati.

Lo studio conferma quindi che al travaglio di prova è associato un aumento relativo di esiti avversi, che sono comunque, in termini assoluti, rari e inferiori a quelli riportati in precedenza. In questo studio, infatti, il rischio di rottura sintomatica della pregressa cicatrice uterina (0,1% nel gruppo taglio cesareo elettivo e 0,2% nel gruppo travaglio di prova) è risultato inferiore a quelli riportati nel gruppo travaglio di prova in altri studi (0,7% - 3,9/1000). Inoltre è importante sottolineare che i potenziali rischi del travaglio di prova devono essere necessariamente considerati insieme ai possibili esiti a distanza del taglio cesareo ripetuto. La scelta di includere nello studio solo le donne con un singolo cesareo pregresso non permette di inferire i risultati alla generica dizione di parto vaginale dopo TC perché è noto che, all'aumentare del numero di TC precedenti, aumentano gli esiti sfavorevoli di salute per mamma e neonato. La letteratura è difatti unanime nel ritenere che il cesareo ripetuto comporti un maggior rischio di esiti sfavorevoli a lungo termine quali un maggiore rapporto di mortalità materna nei tagli cesarei elettivi (13,4 per 100.000) rispetto ai travagli di prova (3,8 per 100.000), e minori tassi di isterectomia, emotrasfusioni, aderenze e danni chirurgici nei parti vaginali (5). L'incidenza di placenta previa aumenta da 10/1000 parti con 1 taglio cesareo precedente a 28/1000 con  $\geq 3$  tagli cesarei (7) e, in caso di taglio cesareo ripetuto, nel neonato sono stati rilevati anche maggiori rischi di asma, malattia respiratoria neonatale, diminuita età gestazionale alla nascita e diminuita probabilità di allattamento al seno (8). Purtroppo gli autori, nelle conclusioni dello studio, non prendono in considerazione i rischi riproduttivi a medio e lungo termine delle donne che si sottopongono a cesarei ripetuti. Al contrario la più ampia e recente revisione di letteratura sull'argomento (5), pubblicata nel marzo 2010 dalla Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), conclude affermando che il parto vaginale dopo cesareo è una scelta ragionevole e sicura per la maggioranza delle donne e sottolinea che recenti evidenze dimostrano gravi danni secondari ai cesarei ripetuti. In conclusione la valutazione del rapporto benefici/danni di travaglio di prova e taglio cesareo elettivo nelle gravidanze con precedente taglio cesareo è sicuramente complessa. Tuttavia questo studio non ha dimostrato un vantaggio di salute per madri e neonati nel ricorrere al cesareo programmato in quanto - ad eccezione di un incremento delle emorragie materne - non è stato in grado di dimostrare l'aumento di nessuno dei singoli eventi avversi considerati. Concordiamo invece sull'importanza e utilità dell'adozione di linee guida evidence-based per il miglioramento della pratica clinica e confermiamo la raccomandazione della linea guida SNLG (2) relativa al travaglio di parto dopo pregresso taglio cesareo che afferma:

L'ammissione al travaglio, in assenza di controindicazioni specifiche, deve essere offerta a tutte le donne che hanno già partorito mediante taglio cesareo. **IA**

Il panel di esperti della linea guida ha inoltre ritenuto opportuno formulare altre quattro raccomandazioni sul tema, graduate come raccomandazioni di buona pratica clinica (BPC), per promuovere un'appropriata selezione dei casi ammissibili al travaglio di parto dopo pregresso taglio cesareo. Le raccomandazioni riguardano aspetti clinici e organizzativi, ma anche i contenuti informativi che devono essere in ogni caso discussi con le donne per favorire una scelta appropriata del centro nascita e della modalità di espletamento del parto.

In relazione all'aumentato rischio assoluto di rottura d'utero, la possibilità di un parto vaginale dopo taglio cesareo è controindicata in caso di pregressa rottura d'utero, pregressa incisione uterina longitudinale e in caso di tre o più tagli cesarei precedenti. **BPC**

Alle donne che hanno già partorito mediante taglio cesareo deve essere garantita un'adeguata sorveglianza clinica e un monitoraggio elettronico fetale continuo nella fase attiva del travaglio. La struttura sanitaria deve assicurare l'accesso immediato alla sala operatoria e alla rianimazione e la pronta disponibilità di emotrasfusioni, nell'eventualità di un taglio cesareo d'urgenza. **BPC**

È necessario che i professionisti sanitari forniscano alla donna con pregresso taglio cesareo informazioni rispetto alla probabilità di partorire per via vaginale in base alla sua storia clinica e in base alla casistica della struttura ospedaliera. **BPC**

In aggiunta alle informazioni cliniche sulle modalità di parto, è necessario fornire alle donne con pregresso taglio cesareo indicazioni relative alle caratteristiche e all'organizzazione della struttura e informazioni specifiche sulle modalità assistenziali in uso (induzione del travaglio, utilizzo di ossitocina, uso di parto-analgesia, uso del parto operativo vaginale profilattico), in quanto tali aspetti possono condizionare gli esiti relativi alla salute materna e feto-neonatale. **BPC**

a firma del gruppo di coordinamento  
della Linea Guida sul Taglio Cesareo seconda parte

#### **Bibliografia:**

1. Crowther CA et al. Planned vaginal birth or elective repeat caesarean: patient preference restricted cohort with nested randomised trial. *PLoS Med* 2012 ;9:e1001192. doi:10.1371/journal.pmed.1001192.
2. Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) Taglio Cesareo: una scelta appropriata e consapevole. Seconda parte. Linea Guida 22. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2012.
3. Erik von Elm E et al, for the STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Ann Intern Med* 2007;147:573-7).
4. Tomlinson G et al. Composite end points in randomized trials *JAMA* 2010;303:267-8.
5. Guise J-M, Eden K, Emeis C, Denman MA, Marshall N, Fu R, Janik R, Nygren P, Walker M, McDonagh M. Vaginal Birth After Cesarean: New Insights. Evidence Report/Technology Assessment No.191. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: vaginal birth after cesarean: new insights March 8-10, 2010. *Obstet Gynecol* 2010;115:1279-95.
7. Marshall NE et al. Impact of multiple cesarean deliveries on maternal morbidity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:262.e1-8.
8. O'Shea TM et al. Delivery after previous cesarean: long-term outcomes in the child. *Semin Perinatol* 2010;34:281-92.