

Tocolisi extra ed intraospedaliera: è tempo di una razionalizzazione

Irene Cetin

**UO DI OSTETRICIA E
GINECOLOGIA
OSPEDALE LUIGI SACCO**



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO**

Prematurità

- **Nascita tra 22 e 36 settimane (OMS)**
 - Epoca gestazionale indicativa di maturazione fetale
- **Severità**
 - In base alla settimana gestazionale
- **Tipologia**
 - Prematurità spontanea
 - Prematurità indotta \approx 45%
- **Cause**
 1. Insufficienza placentare (Preeclampsia, IUGR, HELLP...)
 2. Emorragie materne (Placenta previa,...)
 3. Rottura prematura delle membrane (pPROM)
 4. Travaglio prematuro a membrane intatte

Minaccia di parto prematuro

Diagnosi

E' basata su:

- valutazione delle caratteristiche della cervice uterina (misurazione ecografica della lunghezza cervicale per migliorare l'accuratezza) e
- monitoraggio delle contrazioni uterine

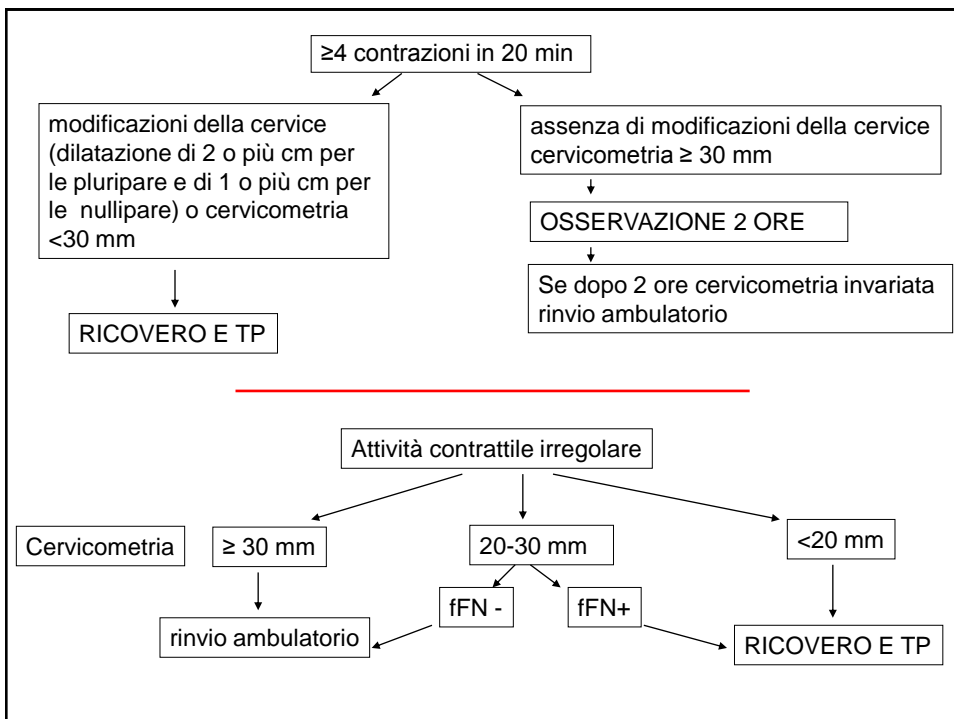
Minaccia di parto prematuro

accertamenti diagnostici

- Raccolta dell'**anamnesi**: anamnesi patologica remota e prossima con valutazione degli eventuali fattori di rischio presenti (infezioni urinarie, infezioni del tratto genitale, infezioni sistemiche, traumi, sovradistensione uterina) e del decorso dell'attuale gravidanza
- Determinazione **epoca gestazionale** e acquisizione della scheda ecografica
- **Visita ostetrica** con esame bimanuale ed esame speculare: valutare presenza di infezione del tratto genitale inferiore, perdite ematiche, PROM ed eventuale protrusione del sacco amniotico dall'orifizio uterino interno
- Valutare **presenza di attività contrattile uterina** manualmente rilevabile
- Controllo AFI e possibilmente ecografia con sonda transvaginale, previo svuotamento vescicale, per valutazione lunghezza collo e presenza di funneling (**cervicometria**)
- **CTG** per 30'
- Contatto con la **terapia intensiva neonatale** e valutazione della disponibilità al ricovero

Cervicometria

- < 20 mm: elevata probabilità di pp entro 7gg
- ≥ 30 mm: basso rischio di pp
- 20-30 mm: utile la valutazione della fibronectina nelle secrezioni cervicovaginali (sensibilità del 20-40%)



Minaccia di parto prematuro (24 - 34 settimane)

indicazioni al ricovero ospedaliero

- Presenza di contrazioni uterine dolorose (≥ 4 contrazioni in 20 min) e rilevate clinicamente associate a modificazioni cervicali
- Attività contrattile irregolare, ma in presenza di una delle seguenti condizioni:
- PROM
- Perdite ematiche di natura non determinata
- Modificazioni cervicali: dilatazione di 2 o più cm per le pluripare e di 1 o più cm per le nullipare o collo riaccurciato (cervicometria < 30 mm)

Il parto deve essere espletato

- Corionamniosite: due o più dei seguenti segni ($t > 38^\circ$ C, GB $> 15000/\text{mm}^3$, dolorabilità uterina, tachicardia fetale)
- Distacco di placenta
- Sofferenza fetale
- IUGR severo
- Preeclampsia

Procedimenti terapeutici

1. TERAPIA ANTIBIOTICA
2. TERAPIA CORTICOSTEROIDEA
3. TERAPIA TOCOLITICA

Obiettivi della tocolisi

- Primario: prolungare la gravidanza di almeno 2 giorni, per garantire efficacia della somministrazione di corticosteroidi e eventualmente trasferire la paziente in un centro con una patologia intensiva neonatale nei casi <32 settimana
- Secondario: posticipare il parto con l'intento di favorire la massima crescita fetale riducendo la mortalità e la morbilità perinatale

Per quanto tempo

- La terapia tocolitica dovrebbe essere utilizzata per una durata minima di 48 ore.
- E' stata recentemente rivalutata l'utilità della prosecuzione fino a 7 giorni. Inoltre qualora si ripresentasse un nuovo episodio di travaglio pretermine, il trattamento può essere ripetuto

Quale farmaco

- ◆ non chiara dimostrazione di quale sia il tocolitico di prima linea – efficacia comparabile
- ◆ quasi tutti sono gravati da effetti collaterali materno-fetali
- ◆ non bisogna usare più farmaci contemporaneamente, perché questo aumenta in maniera significativa i rischi di morbidità materno-fetale.

Quale farmaco

- beta mimetici (ritodrina-isossisuprina-terbutalina)
- antagonista del recettore per l'ossitocina (atosiban)

OFF LABEL

- solfato di magnesio (off label)
- calcio-antagonisti (nifedipina)
- antiinfiammatori non steroidei (indometacina)
-

La scelta del farmaco deve essere individualizzata, basata sulle condizioni materne, sull'epoca gestazionale e sui potenziali effetti collaterali

β - mimetici

- Ritodrina: simpaticomimetico β 2-selettivo con attività miorilassante (Miolene) - brevettato nel 1964
- Altri β 2-selettivi: salbutamolo (Salbutamolo) e terbutalina (non in commercio in Italia con questa indicazione)
- Isossisuprina: β 2 stimolante non selettivo, con lieve attività α bloccante (Vasosuprina) - brevettato nel 1956

β - mimetici

Rappresentano la prima scelta tranne nei casi di patologie cardiache e tiroidee materne, asma, preclampsia, diabete e la gravidanza gemellare.

- **Ritodrina (Miolene 50 mg fl)**

Dosaggio: 2 fl in 500 ml di soluzione fisiologica iniziando con 5gtt/min (50 μ g/min) e aumentando di 5 gtt ogni 20'-30' fino ad ottenere l'effetto tocolitico (dosaggio massimo: 30 gtt/min). Proseguire per un'ora al dosaggio massimo efficace e poi diminuire di 5 gtt/min ogni 30' fino al dosaggio minimo efficace. Mantenere tale dosaggio per almeno 12 ore dall'inizio della terapia ev

- **Isossisuprina (Vasosuprina 10 mg fl)**

Dosaggio: 8 fl in 500 ml di soluzione fisiologica iniziando con 30 gtt/min e incrementando fino a riduzione dell'attività contrattile uterina (non superare 60 gtt/min). Proseguire la terapia a dosaggio pieno fino alla regressione dell'attività contrattile e poi ridurre fino al dosaggio minimo efficace.

Effetti collaterali materni

Frequenti, non severi:

- ✓ Tachicardia (68 vs 5%), tremori (39 vs 4%), nausea e vomito (20 vs 12%), cefalea (23 vs 6%)

Meno frequenti, potenzialmente molto severi

- ✓ Edema polmonare (1/425)
- ✓ Aritmie cardiache o polmonari, ischemia miocardica, ipotensione, alterazioni della funzione cardiaca, ipopotassiemia
- ✓ Iperglicemia, iperinsulinemia, riduzione della diuresi
- ✓ Allucinazioni anche severe

*Guida all'uso dei Farmaci - AIFA - Ministero della Salute 2005
Di Renzo et al. (European Study Group on Preterm Labour). Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. J Perinat Med 2006*

Interazioni

- ✓ Corticosteroidi: aumento del rischio di alterazioni del K (soprattutto nell'asma grave dove vi può essere uso concomitante di teofillina, e di ipossia) - modificazioni della glicemia
- ✓ Diuretici: aumento del rischio di ipopotassiemia
- ✓ Glicosidi cardiaci: salbutamolo può ridurre la concentrazione plasmatica di digossina
- ✓ Metildopa: episodi di ipotensione acuta con infusione di salbutamolo

Guida all'uso dei Farmaci - AIFA - Ministero della Salute 2005

Controindicazioni

- ✓ Sono controindicati o devono essere usati con cautela nell'ipertiroidismo, nelle malattie cardiovascolari, nelle aritmie, nel QT lungo, nell'ipertensione
- ✓ In caso di diabete, solo se ben compensato (con controlli frequenti della glicemia)
- I beta mimetici sono controindicati nelle gravidanze gemellari per aumento del rischio di edema polmonare

Guida all'uso dei Farmaci - AIFA - Ministero della Salute 2005

Gravidanze gemellari

- ✓ Associate con maggiore espansione del volume plasmatico materno ed iperaldosteronismo secondario quando confrontate con gravidanze singole
- ✓ I beta mimetici aumentano sia i livelli di aldosterone che di renina nelle gravidanze gemellari, aumentando il rischio di edema gemellare
- I beta mimetici sono quindi controindicati nelle gravidanze gemellari

Di Renzo et al. (European Study Group on Preterm Labour) Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. J Perinat Med 2006

Infusione endovenosa: guidelines

- ✓ Vanno infusi in pompa con controllo della velocità di infusione; la somministrazione eccessiva di liquidi aumenta il rischio di edema polmonare
- ✓ Polso e PA materni monitorati ogni 15'!
- ✓ Auscultazione toracica ogni 4 ore!
- ✓ Valutazione attenta del bilancio idrico
- ✓ Urea, elettroliti ed ematocrito determinati ogni 24 ore
- ✓ Glicemia materna valutata ogni 4 ore

*Royal College of Obstetricians and Gynecologists
<http://www.rcog.org.uk/guidelines/tocolytics.html>*

indicazioni ai betamimetici

A CHI

- *Gravidanze singole*
- *Assenza di malattie materne cardiache, endocrine, polmonari*
- *Assenza di tutte le controindicazioni a posticipare il parto: infezioni, distacco di placenta, sofferenza fetale*

COME

EV, con monitoraggio attento delle condizioni materne

QUANDO

Fino a 35 settimane

PER QUANTO TEMPO

48 ore (corticosteroidi), massimo 7 giorni

TERAPIA DI MANTENIMENTO

Non dimostrata l'utilità

Antagonisti dell'ossitocina

Rappresentano la prima scelta per pazienti con gravidanza gemellare, cardiopatiche, ipertiroidee, asmatiche, ipertese, diabetiche in trattamento insulinico o non ben compensate (crescita fetale in eccesso o polidramnios) e nella gravidanza prima della 28 settimana nei casi di cerchiaggio a caldo o nelle pprom.

ATOSIBAN E.V.

- STEP I: bolo iniziale : 6.75 mg e.v.
- STEP II: e.v. in continuum ad alte dosi : 300 microgr/min per 3 ore
- STEP III: e.v. in continuum a basse dosi : 100 microgr/min per max 45 ore
- N.B.: trattamento per un massimo di 48 ore possibili 3 cicli se ripresa dell'attività contrattile

(Romero R et al Am J Obst Gyn 2000;182:1173-83)

Inibitori delle prostaglandine

- caratterizzati da un'alta incidenza di effetti collaterali materni (danno gastrico, effetto antiaggregante) e fetali (chiusura prematura del dotto arterioso, aumento del tempo di emorragia, iperbilirubinemia, danno del SNC, oligoidramnios, insufficienza renale, insufficienza tricuspide)
- Benchè teoricamente potrebbero essere considerati farmaci di scelta (x il meccanismo d'azione), gli effetti collaterali maggiori sul feto che vengono descritti nel 25-50% dei casi, ne sconsigliano l'uso dopo la 28° settimana.

Inibitori delle prostaglandine

Indometacina (Indoxen o Metacen)

- *Dosaggio:* 25 mg ogni 6 ore per os o 100-200 mg al giorno per via rettale, per un massimo di 48 ore

Nimesulide (Aulin)

- *Dosaggio:* 100 mg x 2 al giorno per os o rettale fino a 48-72 ore controllando ecograficamente il liquido amniotico.

Ca-antagonisti

- **Nifedipina (Adalat AR 20 mg)**
- **Rilascia la muscolatura liscia** riducendo l'ingresso del calcio nelle cellule e bloccando il rilascio di calcio dagli organelli
- *Dosaggio:* 1 cp 10 mg (non sublinguale) ogni 20' fino ad un massimo di 4 somministrazioni; scalare successivamente il dosaggio a 20 mg ogni 4-6 ore e dopo 24 ore a 10 mg ogni 4-6 ore (dosaggio massimo 120 mg/die) fino alla sospensione.

Ca-antagonisti

- Minore incidenza di effetti collaterali materni
- I vantaggi dei calcioantagonisti sono la via di somministrazione, il basso costo l'azione rapida ed il lento rilascio
- Controindicati nella paziente cardiopatica o con ipotensione costituzionale. Evitare l'associazione con betamimetici e antiepilettici

B-mimetici (Ritrodina)	Inibitore ossitocina (Atosiban)
1° scelta Tutti i casi tranne	1° scelta •Gemellarità •Diabete non compensato •Cardiopatie materne •Ipertiroidismo
2° scelta Effetti avversi all'Atosiban che ne impongono la sospensione	2° scelta Effetti avversi ai b-mimetici che ne impongono la sospensione
Il trattamento di 2° scelta con Atosiban è motivato dal costo	
In caso di mancata risposta ai farmaci di prima scelta Indometacina se <28 settimana	

Costi della tocolisi per 48 ore di terapia

1. **Tractocile**

1 bolo (24,18€) + 8 fiale di mantenimento (75,42€ l'una)
→ 627,54€ TOT

2. **Adalat**

16 compresse (1 confezione da 50 cpr 5,40€)
→ 1,80€ TOT

3. **Ritodrina**

4 fiale da 50 mg (0,52€ ogni fiala)
→ 2,08€ TOT

Terapia tocolitica di mantenimento

**è la terapia tocolitica che si pratica dopo
avere interrotto una minaccia di parto
prematuro**

**con lo scopo di prolungare la gravidanza e
migliorare gli esiti neonatali**

Terapia tocolitica di mantenimento: beta mimetici

11 RCT: beta mimetici di mantenimento vs
placebo o nessuna terapia
altri tocolitici

nessuna differenza su:

% parto prematuro

ammissione a TIN

mortalità o morbilità perinatale

effetti avversi maggiori con beta mimetici

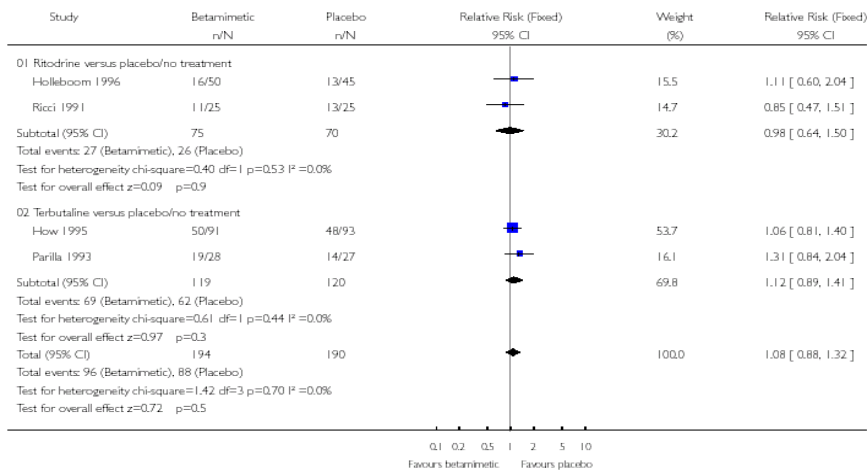
Dodd JM et al, Cochrane 2009

Analysis 02.01. Comparison 02 Betamimetic versus placebo/no treatment (infant outcomes), Outcome 01 Preterm birth (< 37 weeks)

Review: Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour

Comparison: 02 Betamimetic versus placebo/no treatment (infant outcomes)

Outcome: 01 Preterm birth (< 37 weeks)



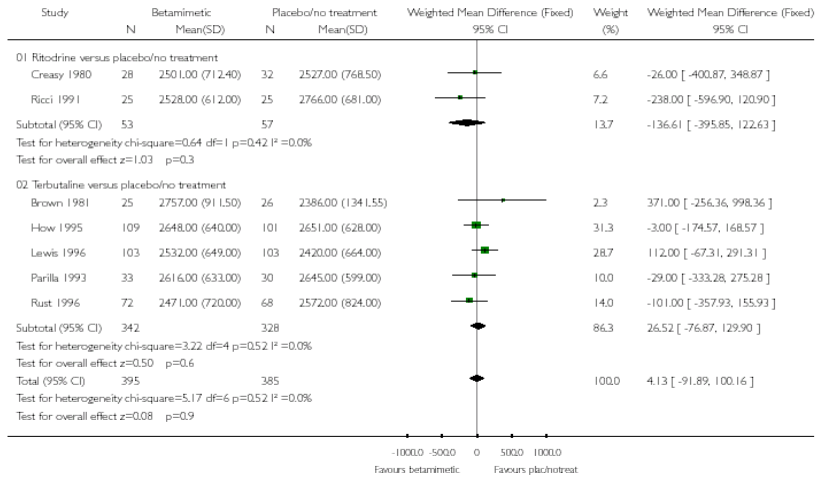
Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Cochrane Syst. Rev. 2007

Analysis 02.02. Comparison 02 Betamimetic versus placebo/no treatment (infant outcomes), Outcome 02 Birthweight

Review: Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour

Comparison: 02 Betamimetic versus placebo/no treatment (infant outcomes)

Outcome: 02 Birthweight



Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Cochrane Syst. Rev. 2007

Terapia tocolitica di mantenimento: beta mimetici

**Oral betamimetics for maintenance therapy
after threatened preterm labour**

DO NOT

prevent preterm labour

Dodd JM et al, Cochrane 2009

Terapia tocolitica di mantenimento: calcio antagonisti (off label)

**un solo studio randomizzato in doppio cieco
nifedipina (n33) vs placebo (n35):**

**nessuna differenza per
% parto prematuro
mortalità o morbilità perinatale**

Lyell DJ et al, Obstet Gynecol 2008

Minaccia di parto prematuro

- trattare i fattori di rischio e le cause del parto prematuro!
 - infezioni
 - anemia
 - nutrizione
 - fumo
 - depressione
 - età materna

Terapia antibiotica

a membrane rotte: è stato dimostrato che, nelle PROM precoci, la terapia antibiotica è in grado di prolungare significativamente il tempo di latenza e di ridurre l'incidenza di corionamniositi, endometriti post-partum, sepsi neonatali, emorragie intraventricolari

- Ampicillina 2 gr ev + 1 gr ogni 4 ore fino al parto (massimo 48 ore)

In caso di allergia:

- Eritrocina 500 mg ev ogni 6 ore fino al parto; Macladin (Klacid) 500 mg ev ogni 12 ore; Clindamicina (Cleocin) 900 mg ev ogni 8 ore fino al parto

Induzione maturazione polmonare

- Betametasone 12 mg im ogni 24 ore x 2 gg (celestone cronodose): ciclo unico.
- L'effetto raggiunge il suo massimo dopo circa 24 ore dalla seconda dose e si mantiene per 7-10 giorni; la ripetizione ad intervalli settimanali della somministrazione non sembra migliorare gli esiti neonatali ed al contrario sembra essere associata ad un lieve aumento di emorragia intraventricolare.
- In caso di somministrazione prima della 28[°] settimana può essere valutata un nuovo ciclo se permane il rischio di parto pretermine
- Non controindicazione anche nel caso di rottura prematura
- Non controindicato nel GDM, con cautela nei casi IDDM
- Controindicata in donne con infezioni sistemiche (tubercolosi..)
- Cautela nel sospetto di corion amniosite

a membrane integre: solo se

- esami culturali positivi in base al microorganismo e all'antibiogramma
- iperpiressia, leucocitosi e/o PCR aumentata iniziare la terapia antibiotica dopo i prelievi microbiologici ed eventualmente modificarla sulla base dell'antibiogramma
- il parto pretermine appare indilazionabile, come profilassi dell'infezione neonatale da streptococco Beta emolitico di gruppo B (escluse le gravide con tampone negativo)

Cervicometria

- Pz a vescica vuota
- Inserire la sonda TV nel fornice vaginale anteriore
- Ottenere una visione dell'asse lungo del canale cervicale
- Ingrandire l'immagine in modo che occupi 2/3 del monitor
- Misurare dall'OUI all'OUE
- Ottenere tre misurazioni considerando la più corta
- Applicare pressione sul fondo per 15" per funneling

Rischio teratogeno

- Nessuno studio nel primo trimestre
- I livelli ematici nel sangue del cordone sono simili a quelli materni
- Esposizioni a termine:
 - segnalazioni di bradicardia e tachicardia sopraventricolare fetale - ipoglicemia, ipocalcemia, ileo paralitico, chetoacidosi, morte fetale
 - in altri studi controllati nessuna differenza per glicemia, insulinemia, PA, fc, crescita, sviluppo psicomotorio, pH, Apgar, etc

*Farmaci e gravidanza - AIFA - Ministero della Salute 2004 -
La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia*

Rischio teratogeno

CONCLUSIONI:

non sono disponibili in letteratura studi specifici sull'iso di ritodrina e isossisuprina nel I trimestre

- ✓ in caso di avvenuta esposizione nel I trimestre non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base, considerata la mancata segnalazione di anomalie nel lungo periodo di commercializzazione
- ✓ I nati esposti in prossimità del parto vanno tenuti sotto stretto controllo per la possibile insorgenza di ipocalcemia, ipoglicemia, ipotensione, ileo paralitico, alterazioni ECG reversibili spontaneamente in alcune settimane

*Farmaci e gravidanza - AIFA - Ministero della Salute 2005 -
La valutazione del rischio teratogeno basata su prove di efficacia*

Ricovero

accertamenti diagnostici

- Rilevazione temperatura corporea
- CTG: valutazione attività contrattile e benessere fetale
- esami di laboratorio
 - emocromo, PCR, esami preoperatori
 - tamponi vaginali e intracervicali con antibiogramma
 - esame urine ed urinocoltura con antibiogramma
- N.B. emocromo e PCR andranno ripetuti a giorni alterni in caso di PROM
- controllo ecografico transaddominale e transvaginale (AFI, parte presentata, biometria, localizzazione placentare, velocimetria Doppler e cervicometria)
- screening diabete gestazionale se non già eseguito (il primo giorno utile se in terapia con beta mimetici)