



# Emorragia Post Partum

## Steps farmacologici di trattamento

Patrizia Vergani

---

# Definizione e Classificazione

- ▶ perdita ematica  $\geq 500$  ml nei parti VAGINALI
- ▶ perdita ematica  $\geq 1000$  ml nei parti CESAREI
- ▶ variazione del 10% nell'ematocrito
- ▶ necessità emotrasfusione dopo il parto

<i>Hemorrhage class</i>	<i>Estimated blood loss (ml)</i>	<i>Blood volume loss (%)</i>	<i>Clinical signs and symptoms</i>
0 (normal loss)	< 500	< 10	none
ALERT LINE			
1	500–1000	15	minimal
ACTION LINE			
2	1200–1500	20–25	↓ urine output ↑ pulse rate ↑ respiratory rate postural hypotension narrow pulse pressure
3	1800–2100	30–35	hypotension tachycardia cold clammy tachypnea
4	> 2400	> 40	profound shock

- Need observation  $\pm$  replacement therapy
- Replacement therapy and oxytocics
- Urgent active management
- Critical active management (50% mortality if not managed actively)

# Incidenza e fattori di rischio

- ▶ 3 – 4% dei parti
- ▶ Immediata
- ▶ Ritardata (> 24 h)
- ▶ Fattori di rischio

La durata del III stadio e le sue complicanze dipendono dalla combinazione di:

- Tempo di separazione della placenta
- Contrattilità dell'utero

## Risk Factors for Postpartum Hemorrhage

Risk factor	Odds ratio
Prolonged third stage of labor	7,6
Pre-eclampsia	5,0
Mediolateral episiotomy	4,7
Previous postpartum hemorrhage	3,5
Twin pregnancy	3,3
Arrest of descent	2,9
Soft-tissue lacerations	2,0
Asian ethnicity	1,7
Augmented labor	1,7
Forceps or vacuum delivery	1,7
Hispanic ethnicity	1,7
Midline episiotomy	1,6
Nulliparity	1,5

Adapted with permission from Combs CA, Murphy DL, Lacro RK. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1997;77:2

## Cause - 4 T -

---

- ▶ **T**one: anomalie della contrazione uterina
- ▶ **T**issue: ritenzione di tessuto placentare
- ▶ **T**rauma: trauma del tratto genitale
- ▶ **T**hrombin: anomalie della coagulazione

### Atonia

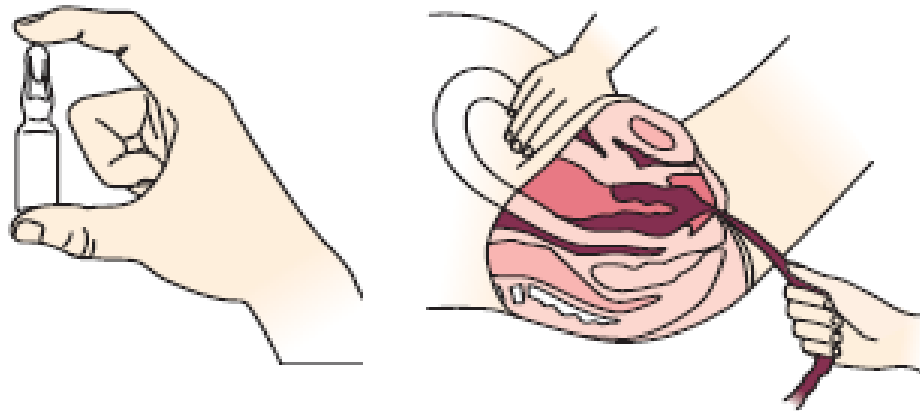
- ▶ Pronta valutazione del rischio è cruciale per identificare donne a rischio di atonia e per misure preventive
- ▶ **In numerosi casi l'atonia non è prevedibile**



- ▶ Durata III stadio
- ▶ Contrattilità
- ▶ Imprevedibilità

## Conduzione attiva del terzo stadio (profilassi)

- administration of oxytocin or another uterotonic drug within 1 minute after the birth of the baby;
- controlled cord traction; and
- uterine massage after delivery of the placenta.



# Conduzione attiva vs attesa

---

## Attiva

- ▶ Uterotonici
- ▶ Trazione controllata funicolo
- ▶ Massaggio fondo uterino

## Attesa

- ▶ Sforzo espulsivo materno
- ▶ Nessun uterotonico
- ▶ Nessuna trazione funicolo o massaggio uterino

**Active versus expectant management in the third stage of labour.**

**6300 donne coinvolte**

*Prendiville WJP et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2000.*

### **Riduzione del rischio :**

<i>Perdita ematica <math>\leq 500</math></i>	<i>RR 0.38 , 95% CI 0.32-0.46</i>
<i>Perdita ematica <math>\leq 1000</math></i>	<i>RR 0.33 , 95% CI 0.21-0.51</i>
<i>Necessità di trasfusione</i>	<i>RR 0.34 , 95% CI 0.22-0.53</i>
<i>Materna Hb <math>&lt; 9</math> g/dl</i>	<i>RR 0.40, 95% CI 0.20-0.55</i>

### **Aumento del rischio:**

*Prolungamento del III stadio*

---



# Conduzione attiva vs attesa

## Aumento del rischio

Review: Active versus expectant management in the third stage of labour

Comparison: I Active vs expectant management (all women)

Outcome: I0 Mean length of third stage (minutes)

Study or subgroup	Treatment		Control		Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
	N	Mean(SD)	N	Mean(SD)			
Abu Dhabi 1997	827	4 (2.5)	821	14 (2.5)		96.5 %	-10.00 [ -10.24, -9.76 ]
Dublin 1990	705	11.26 (19.62)	724	11.56 (8.41)		2.3 %	-0.30 [ -1.87, 1.27 ]
Hinchingbrooke 1998	748	11.84 (21.39)	764	20.81 (20.46)		1.3 %	-8.97 [ -11.08, -6.86 ]
<b>Total (95% CI)</b>	<b>2280</b>		<b>2309</b>			<b>100.0 %</b>	<b>-9.77 [ -10.00, -9.53 ]</b>

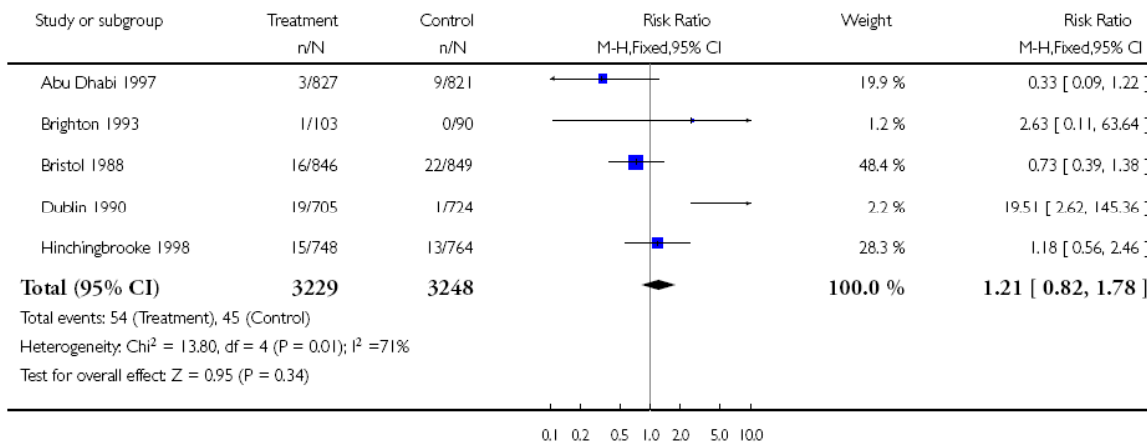
Heterogeneity:  $\text{Chi}^2 = 143.36$ ,  $\text{df} = 2$  ( $P < 0.00001$ );  $I^2 = 99\%$

Test for overall effect:  $Z = 80.73$  ( $P < 0.00001$ )

Review: Active versus expectant management in the third stage of labour

Comparison: I Active vs expectant management (all women)

Outcome: I1 Manual removal of placenta



# Farmaci utilizzati nella conduzione attiva

---

▶ **Ossitocina** (richiede refrigerazione)

**IV:** 20 IU in 500 ml di cristalloidi (250 ml/ora)

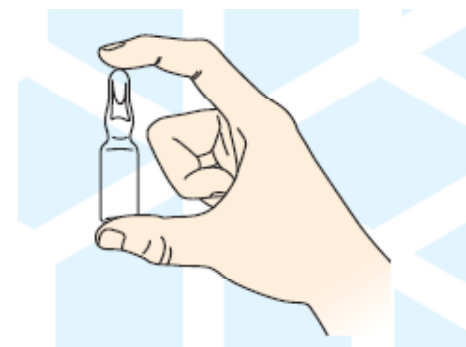
Azione rapida: <1 mn

**IM:** 10 IU

Azione: 2-4 mn

Steady state: 20-40 mn

Effetto persiste per > 1 ora



▶ **Ergometrina** (richiede refrigerazione e riparo dalla luce)

**IM:** 0.25 mg

Azione rapida: 2-5 mn

Steady state: 30 mn

Effetto persiste x 3 ore

Controindicata: ipertensione, preeclampsia

▶ **Sintometrina** (richiede refrigerazione e riparo dalla luce)

**IM:** 5 IU Ossitocina + 0.5 mg Ergometrina

Controindicata: ipertensione, malattie cardiache

---

# Ossitocina vs Ergotamina

## Prophylactic oxytocin for the third stage of labour (Review)

*Cotter AM et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 30 November 2004*

### Analysis 8.1. Comparison 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only), Outcome 1 PPH (clinically estimated blood loss > or = 500 ml).

Review: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour

Comparison: 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only)

Outcome: 1 PPH (clinically estimated blood loss > or = 500 ml)

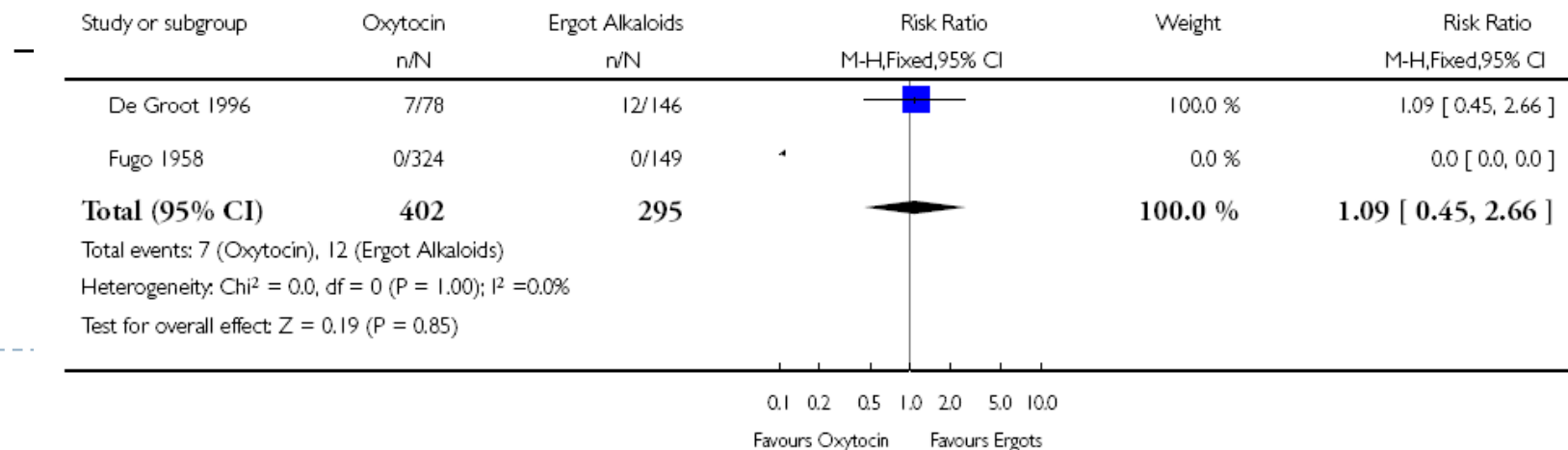
Study or subgroup	Oxytocin	Ergot Alkaloids	Risk Ratio	Weight	Risk Ratio
-------------------	----------	-----------------	------------	--------	------------

### Analysis 8.2. Comparison 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only), Outcome 2 Severe PPH (clinically estimated blood loss > or = 1000 ml).

Review: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour

Comparison: 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only)

Outcome: 2 Severe PPH (clinically estimated blood loss > or = 1000 ml)



# Ossitocina vs Ergotamina

## Prophylactic oxytocin for the third stage of labour (Review)

Cotter AM et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 30 November 2004

### Analysis 8.8. Comparison 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only), Outcome 8 Third stage > 20 minutes.

Review: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour

### Comparison 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only), Outcome 9 Third stage > 40 minutes.

Outcome:

Review: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour

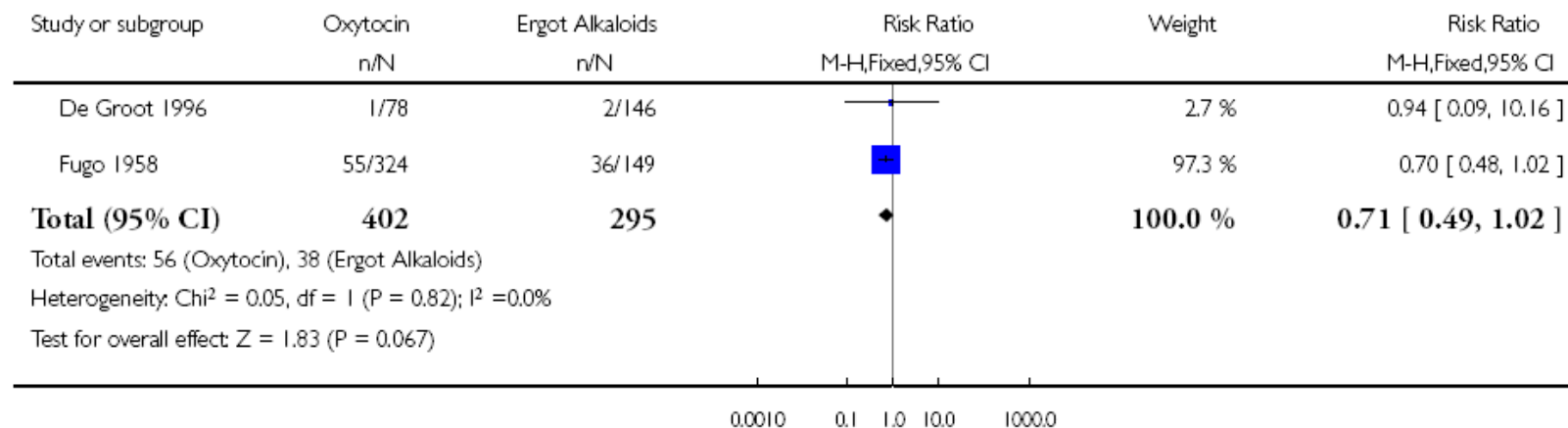
Study or Comparison: 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only)

### Analysis 8.11. Comparison 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only), Outcome 11 Manual removal of the placenta.

Review: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour

Comparison: 8 Oxytocin versus ergot alkaloids (randomised trials only)

Outcome: 11 Manual removal of the placenta



# Sintometrina vs Ergotamina

## Prophylactic oxytocin for the third stage of labour (Review)

*Cotter AM et al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 30 November 2004*

### Analysis 13.1. Comparison 13 Oxytocin + ergometrine versus ergot alkaloids alone (all trials), Outcome 1 PPH (clinically estimated blood loss > or = 500 ml).

Review: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour

Comparison: 13 Oxytocin + ergometrine versus ergot alkaloids alone (all trials)

Outcome: 1 PPH (clinically estimated blood loss > or = 500 ml)

### Analysis 13.2. Comparison 13 Oxytocin + ergometrine versus ergot alkaloids alone (all trials), Outcome 2 Severe PPH (clinically estimated blood loss > or = 1000 ml).

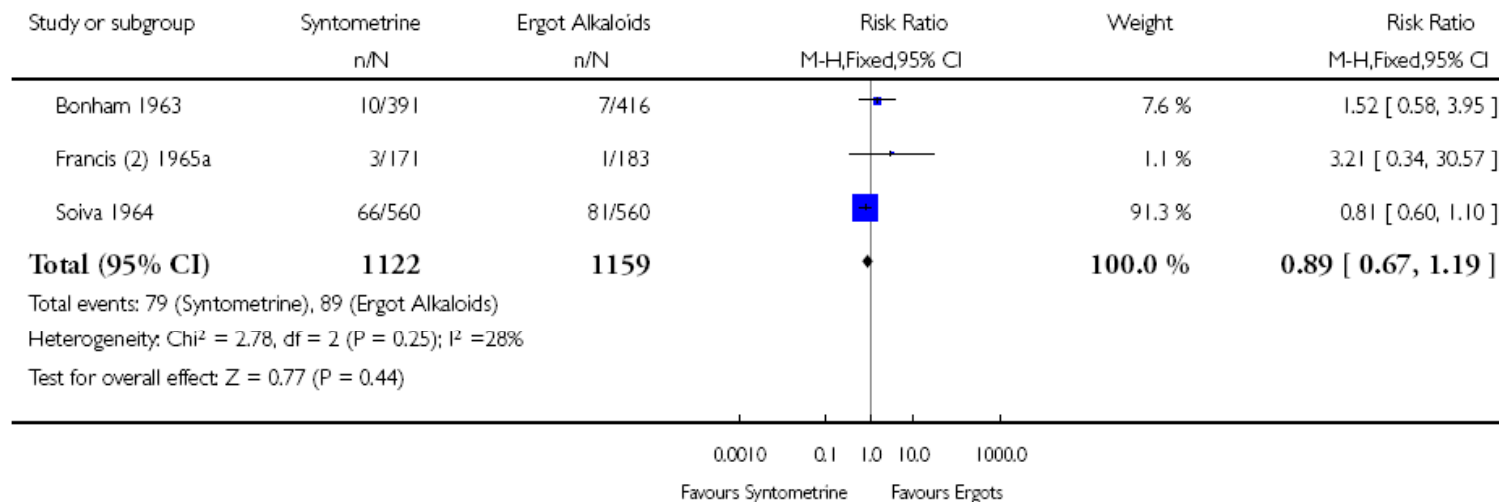
Review: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour

### Analysis 13.8. Comparison 13 Oxytocin + ergometrine versus ergot alkaloids alone (all trials), Outcome 8 Third stage > 20 minutes.

Review: Prophylactic oxytocin for the third stage of labour

Comparison: 13 Oxytocin + ergometrine versus ergot alkaloids alone (all trials)

Outcome: 8 Third stage > 20 minutes



# Effetti collaterali

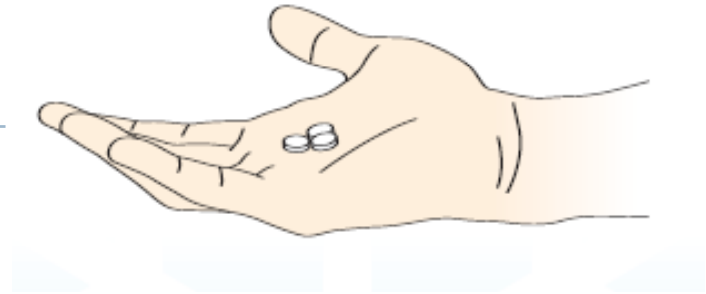
---

- ▶ **Ossitocina**
  - ▶ Antidiuretico (vasopressina): se somministrato con grande quantità di fluidi → tossicità H<sub>2</sub>O malessere sin a convulsioni (Na)
- ▶ **Ergotamina:**
  - ▶ Iperensione per vasocostrizione effetto stimolo alfa-adrenergico
  - ▶ Nausea, vomito, allergizzante



## .....e il Misoprostolo?

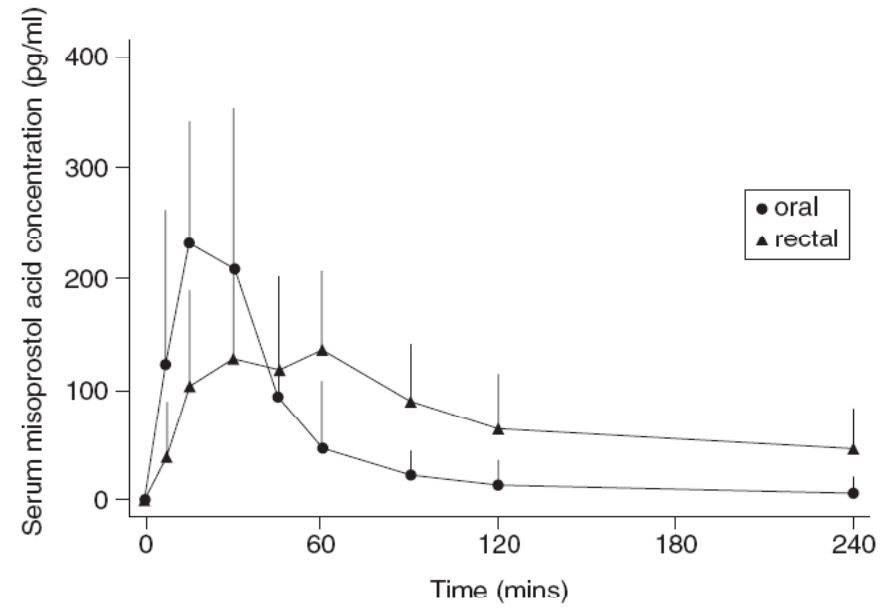
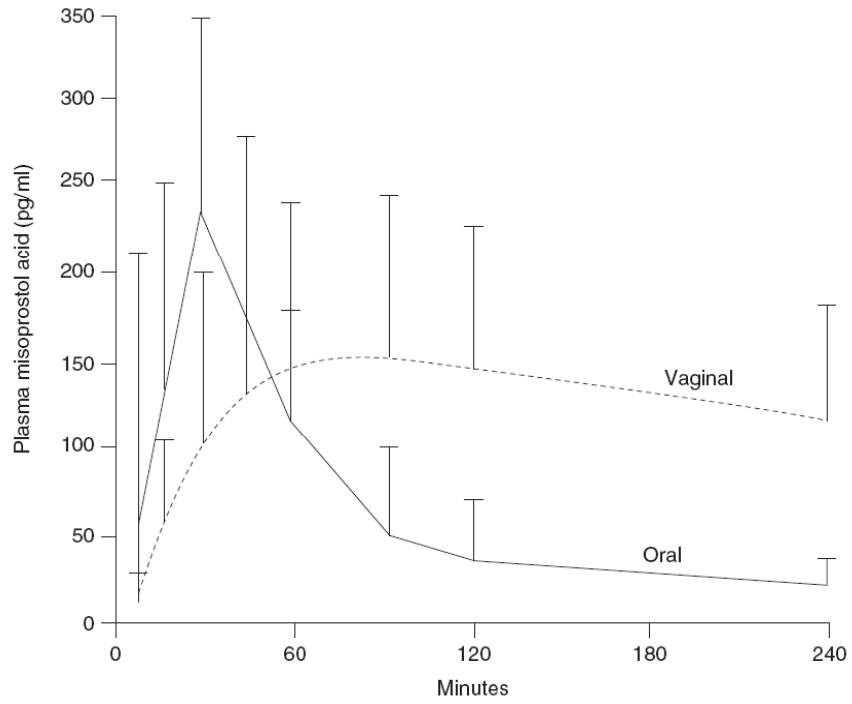
---



- ▶ Analogo sintetico della PG E<sub>1</sub>
- ▶ Somministrazione : orale, vaginale, rettale
- ▶ Via rettale vs vaginale più rapida ma occorrono 20-30 mn per raggiungere il picco nel siero contro i 3 mn dell'ossitocina
- ▶ Dose standard 600 µg (oppure 800 µg 1000 µg)
- ▶ Ripetizione dose non raccomandata
- ▶ Effetti collaterali: tremore, iperpiressia
- ▶ Vantaggio: non richiede refrigerazione, basso costo



# Misoprostolo



# Misoprostolo vs Placebo

---

Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage (Review)

Gülmezoglu AM et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007

- ▶ 7 trials (2849 donne)
- ▶ Somministrazione orale o sublinguale vs placebo:
  - ▶ riduzione della PPH severa  
(RR 0.66; 95% CI 0.45 - 0.98)
  - ▶ necessità di trasfusioni  
(RR 0.31; 95% CI 0.10 - 0.94)



# Misoprostolo vs uterotonici iniettabili

---

Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage (Review)

Gülmezoglu AM et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007

- ▶ 16 trials (29042 donne)
- ▶ Somministrazione orale vs uterotonici iniettabili:
  - ▶ maggior rischio di severa PPH (RR 1.32; 95% CI 1.16 -1.51);
  - ▶ uso di uterotonici addizionali
  - ▶ minor necessità di trasfusioni (RR 0.81; 95% CI 0.64 -1.02)
  - ▶ brividi e temperatura > 38°C

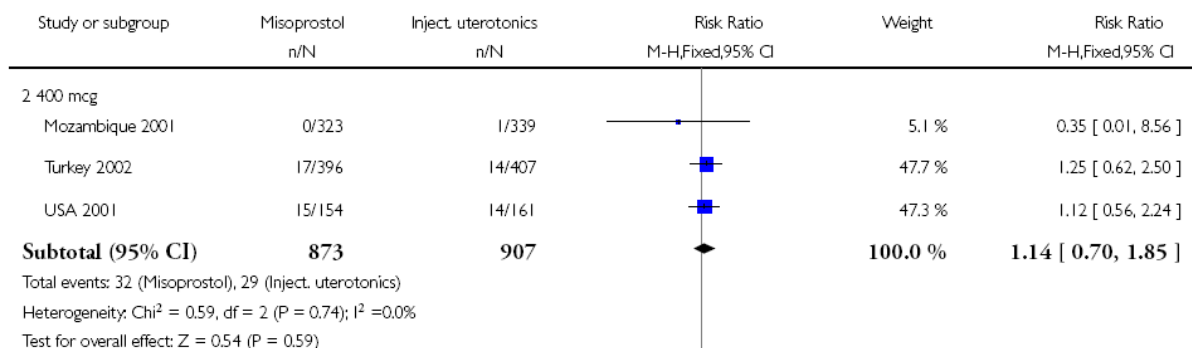


# Misoprostolo rettale vs uterotonici iniettabili

Review: Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage

Comparison: 5 Rectal misoprostol versus injectable uterotonics

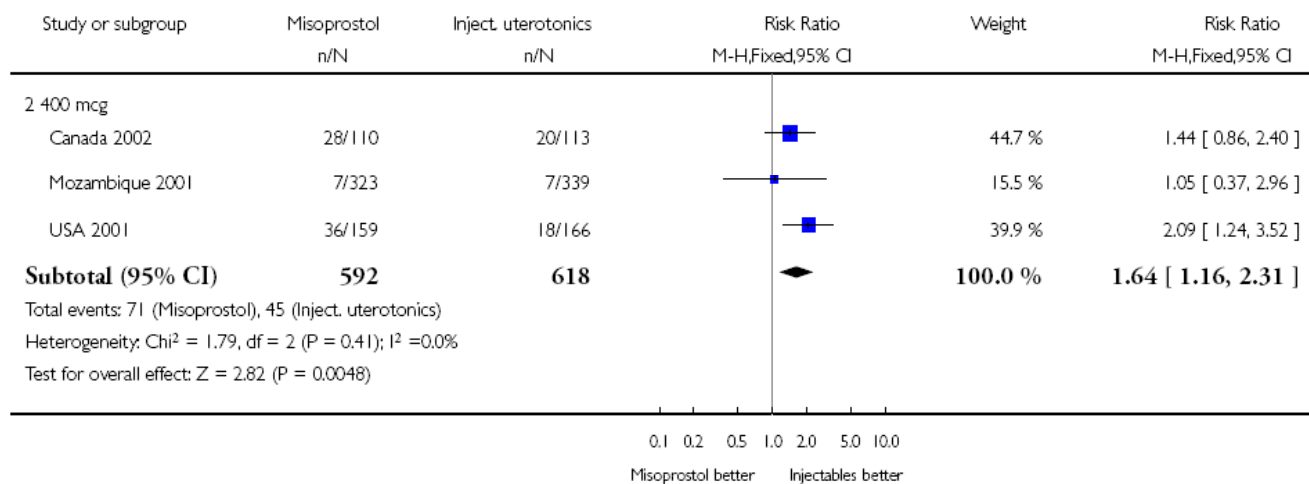
Outcome: 3 Severe postpartum haemorrhage ( $\geq 1000$  ml)



Review: Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage

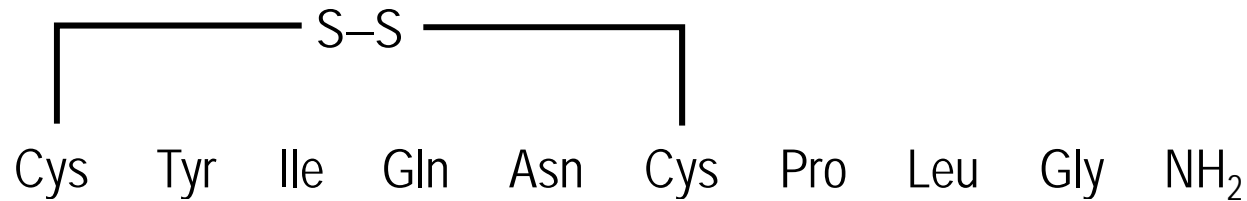
Comparison: 5 Rectal misoprostol versus injectable uterotonics

Outcome: 5 Use of additional uterotonics

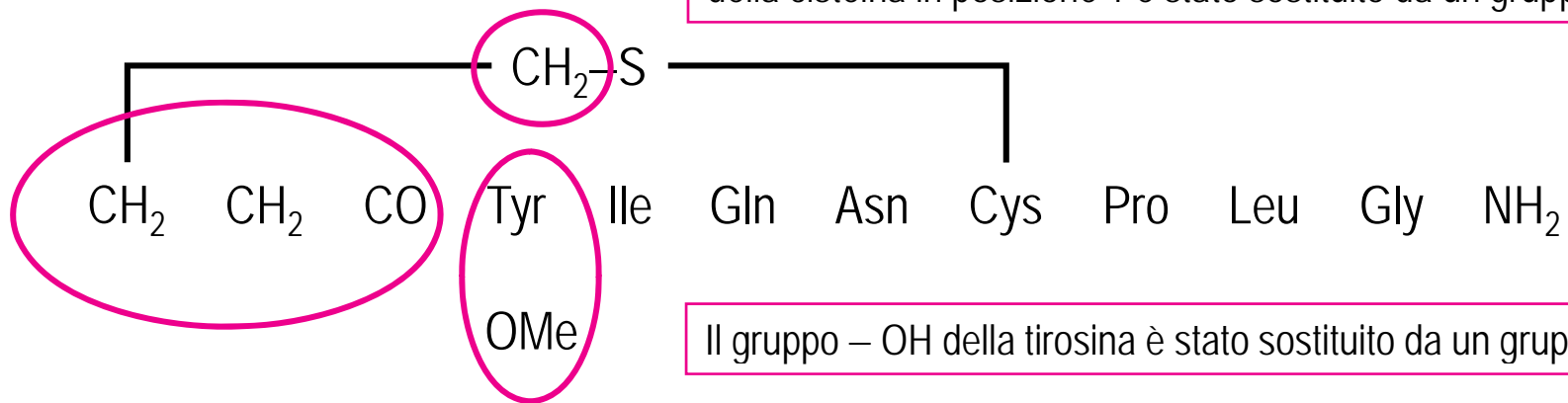


# Carbetocina – struttura chimica

## Ossitocina



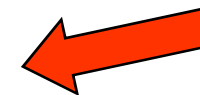
## Carbetocina



Il gruppo N-terminale aminoacidico è stato rimosso e l'atomo di zolfo della cisteina in posizione 1 è stato sostituito da un gruppo -CH<sub>2</sub>-

Il gruppo -OH della tirosina è stato sostituito da un gruppo metil etere

...queste modificazioni ne prolungano l'emivita e l'attività uterotonica...



---

## Carbetocina

<b>Insorgenza d'azione</b>	$1.2 \pm 0.5$ min
<b>Durata delle contrazioni ritmiche</b>	$60 \pm 18$ min

---



**Double-Blind, Randomized Comparison of the Effect of Carbetocin and Oxytocin on Intraoperative Blood Loss and Uterine Tone of Patients Undergoing Cesarean Section**

1) *Boucher M. et al, J Perinatology, vol.18, n.3, 1998*

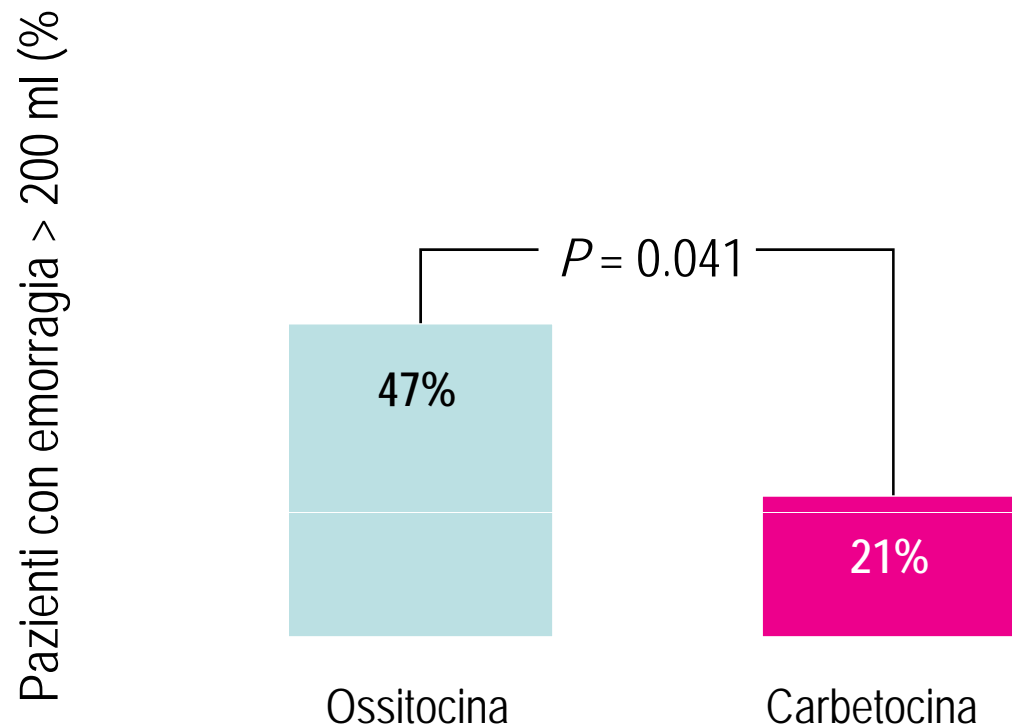
## Disegno dello studio

Dosaggio carbetocina	Carbetocina dose singola 100 µg EV
Comparator	Ossitocina 2.5 UI in bolo + 10 UI x 3 (infusione continua di 16 ore)
N. Pazienti arruolate	60 pazienti sottoposte a cesareo elettivo (podalici e cesarei precedenti)

Schema trattamento: bolo + infusione 500ml + 1L + 1L

# Double-Blind, Randomized Comparison of the Effect of Carbetocin and Oxytocin on Intraoperative Blood Loss and Uterine Tone of Patients Undergoing Cesarean Section

1) Boucher M. et al, J Perinatology, vol.18, n.3, 1998



# Cochrane review 2007

## Necessità di ricorso al massaggio uterino :

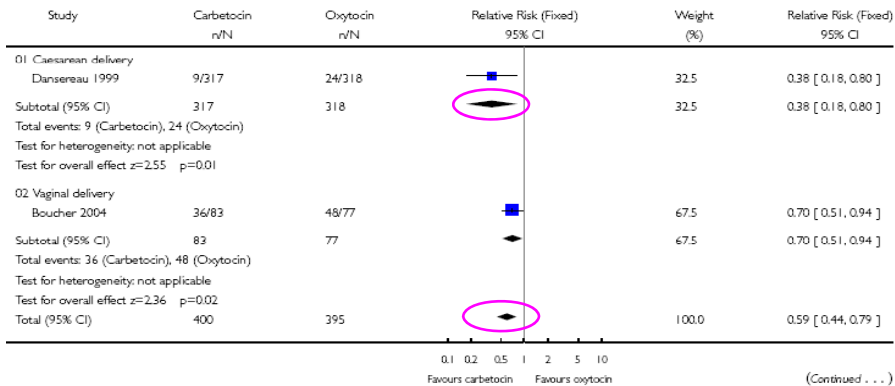
Carbetocina consente un minore ( $p < 0,05$ ) ricorso rispetto ad ossitocina sia nei parti cesarei che in quelli vaginali\*

### Analysis 01.15. Comparison 01 Carbetocin versus oxytocin, Outcome 15 Need for uterine massage

Review: Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage

Comparison: 01 Carbetocin versus oxytocin

Outcome: 15 Need for uterine massage



## Ricorso ad agenti uterotonici aggiuntivi :

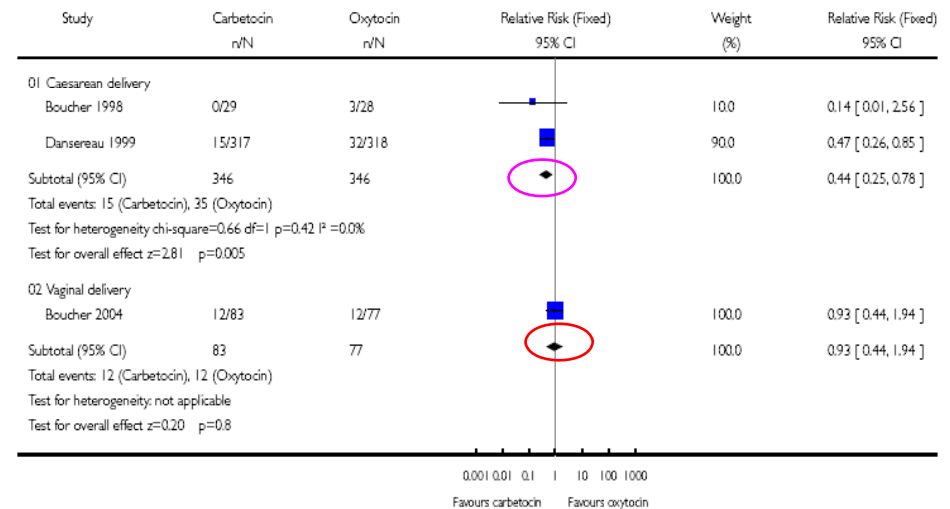
Carbetocina consente un minor ricorso ( $p < 0,05$ ) rispetto ad ossitocina in caso di parto cesareo

### Analysis 01.02. Comparison 01 Carbetocin versus oxytocin, Outcome 02 Use of additional uterotonic therapy

Review: Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage

Comparison: 01 Carbetocin versus oxytocin

Outcome: 02 Use of additional uterotonic therapy



---

# carbetocina

Dati insufficienti  
Necessari altri studi



# Profilassi con uterotonici

---

- ▶ Dopo nascita spalla anteriore o entro 1 min dalla nascita del bambino

- ▶ 1.a scelta Ossitocina

10 IU IM

20 IU in 500 ml di cristalloidi (250 ml/ora) EV

- ▶ 2.a scelta Sintometrina

5 IU Ossitocina + 0.5 mg Ergometrina IM

(controindicata associata a infusione di ossitocina ed in presenza di ipertensione, preeclampsia, malattie cardiovascolari)

- ▶ Misoprostolo

600 µg orale o rettale

solo se iniettabili non disponibili

Paesi in via di sviluppo

---



## Terapia in presenza atonia

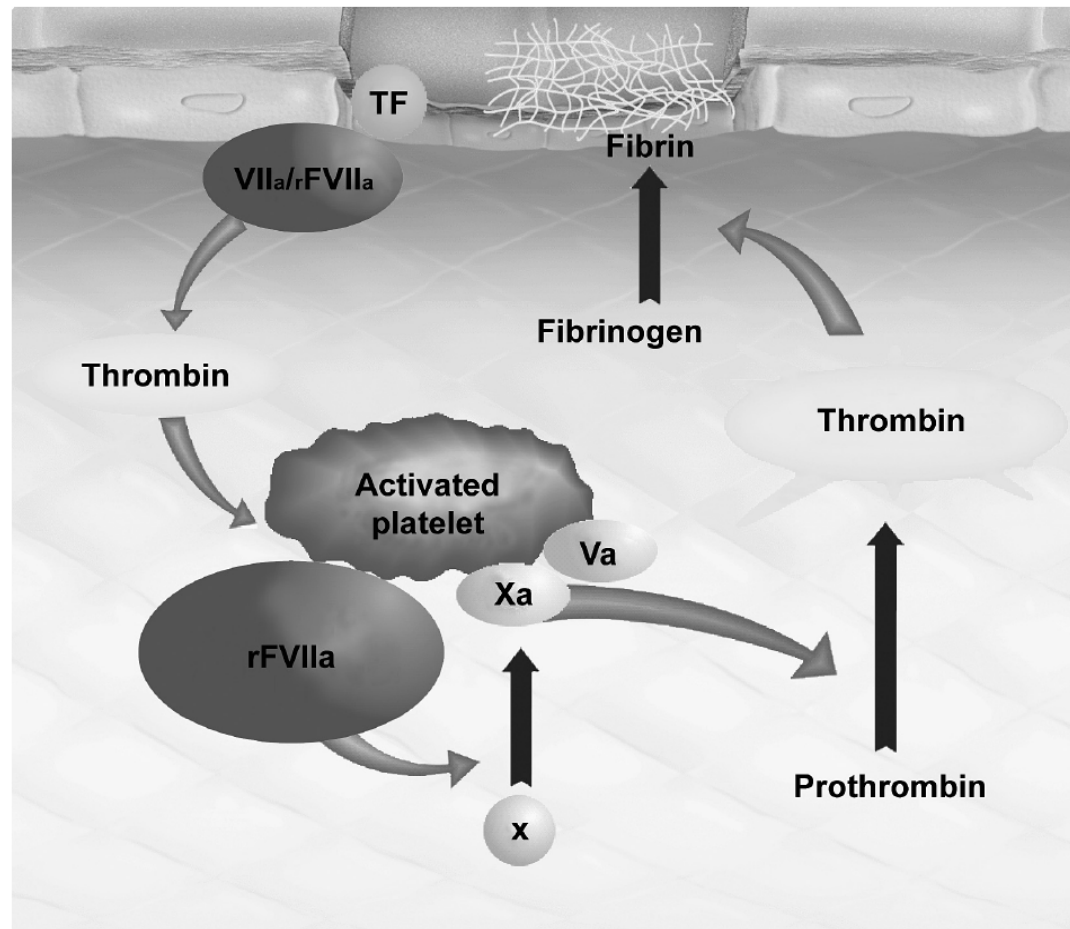
---

- ▶ Reintegrazione con Ringer Lattato e richiesta GRC
- ▶ Ossitocina: 20-40 IU in 1000 ml/ 100 IU ora  
no bolo rapido per rischio ipovolemico
- ▶ Metergolina: 0.2 mg IV o IM ripetibile dopo 10 mn  
controindicato.....
- ▶ Sulprostone iniettabile (PGE<sub>2</sub> analogo ): 0,5 mg; 1 fl in 250 ml/125-500 ml ora (40-160 gtt mn)  
attenzione all'effetto ipotensivo potente
- ▶ Misoprostolo rettale: 800 µg – 1000 µg



# .....passi successivi : ricombinante fattore VII

*The use of recombinant factor VIIa*



# Passi successivi.....

---

