

Sistema nazionale
per le linee guida



Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla



Ministero della Salute



Nota per gli utilizzatori

Le linee guida rappresentano uno strumento utile a garantire il rapido trasferimento delle conoscenze elaborate dalla ricerca biomedica nella condotta clinica quotidiana.

Si tratta di raccomandazioni di buona pratica – formulate da panel multidisciplinari di professionisti – in cui trovano opportuna sintesi le migliori prove disponibili in letteratura e le opinioni degli esperti, a beneficio degli operatori sanitari e degli amministratori, per una migliore qualità e appropriatezza dell'assistenza resa al paziente.

Le linee guida non offrono degli standard di cura cui riferirsi acriticamente e in maniera decontestualizzata. Al contrario, tali standard devono potersi esprimere, per ogni singolo caso, sulla base delle informazioni cliniche disponibili, delle preferenze espresse dai pazienti e delle altre circostanze di contesto, accuratamente vagliate alla luce dell'expertise dei professionisti sanitari.

Per tale ragione, l'aderenza alle linee guida non rappresenta di per sé la garanzia di un buon esito delle cure. In definitiva, spetta alla competenza e al discernimento dei professionisti, in attento ascolto delle istanze particolari e in considerazione dei valori espressi dai pazienti, stabilire quali procedure o trattamenti siano più appropriati per la gestione dei singoli casi clinici.

Tuttavia, ogni significativa deviazione dalle raccomandazioni espresse nelle linee guida – in quanto regole di condotta riconosciute, ben fondate e largamente condivise – dovrebbe sempre poter trovare delle motivazioni basate su solide valutazioni di opportunità, argomentate e chiaramente esplicitate nella documentazione clinica.



Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla

LINEA GUIDA 26

Data di pubblicazione: ottobre 2016
Data di aggiornamento: ottobre 2020

Redazione

Giulia Candiani, Patrizia Salvaterra, Zadig, Milano

Impaginazione

Luisa Goglio

Disegni

Silvia Andreozzi, Federica Pedrini

Il presente documento è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero della Salute – CCM

Presentazione

La capacità di legare i risultati della ricerca alle politiche e all'azione è un punto di forza dei progetti promossi e realizzati dall'Italian Obstetric Surveillance System (www.iss.it/itoss) coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. La produzione di linee guida è un esempio tangibile di questa strategia operativa: le raccomandazioni per la pratica clinica rappresentano, infatti, un riferimento scientifico solido, basato su prove di efficacia aggiornate, condiviso dalle società scientifiche e di agevole consultazione. Le linee guida sono pensate e sviluppate quale strumento di aggiornamento continuo dei professionisti sanitari e quale sostegno all'implementazione di percorsi assistenziali efficaci e all'utilizzo efficiente delle risorse da parte delle Regioni e delle Aziende sanitarie. Sono inoltre finalizzate a facilitare la relazione professionista-paziente e a promuovere una autentica scelta informata.

L'Istituto Superiore di Sanità si impegna concretamente a sostegno non solo dello sviluppo, ma anche dell'implementazione delle linee guida, in collaborazione con il Ministero della Salute e l'Agenas. Per evitare di ridurre le linee guida a uno sterile esercizio culturale occorre infatti favorire la loro diffusione tra i professionisti sanitari e i potenziali utenti, sostenendo la realizzazione di percorsi organizzativi, protocolli diagnostico-terapeutici e attività specifiche di formazione. In tal senso, questo documento si inserisce nell'insieme di azioni di sanità pubblica, coordinate dal sistema di sorveglianza della mortalità materna dell'ISS e finalizzate alla riduzione delle morti materne evitabili. Oltre a produrre stime affidabili della mortalità e grave morbosità materna grazie ad attività di sorveglianza e di ricerca, l'ISS promuove l'aggiornamento continuo dei professionisti sanitari mediante l'offerta di corsi di formazione a distanza e la promozione di modelli organizzativi volti al miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita. Questo documento rappresenta quindi un importante tassello di un programma complessivo più ampio che, in collaborazione con i professionisti, ha l'obiettivo di contribuire alla promozione delle buone pratiche nella gestione della emorragia del post partum che è la prima causa di grave morbosità e mortalità materna in Italia.

La linea guida, redatta sulla base di una rigorosa e aggiornata analisi della letteratura scientifica, è il frutto del lavoro di un gruppo multidisciplinare e multi-professionale di esperti – specialisti in ginecologia e ostetricia, ostetriche, infermieri, anestesisti, ematologi, trasfusionisti, radiologi, anatomopatologi, epidemiologi, me-

todologi di linee guida, documentalisti esperti in ricerche bibliografiche e rappresentanti dei cittadini e del Ministero della Salute ai quali va il mio sincero ringraziamento per la qualità del lavoro realizzato.

La metodologia è quella consueta del Sistema Nazionale Linee Guida-ISS, basata sulla revisione sistematica delle prove disponibili in letteratura, sulla loro valutazione e selezione e sull'interpretazione dei risultati alla luce dell'esperienza dei diversi professionisti coinvolti nel gruppo di sviluppo della linea guida e dei loro contesti assistenziali.

Il documento passa in rassegna le procedure volte alla prevenzione della emorragia del post partum e alla riduzione della sua incidenza nella popolazione a rischio, gli aspetti relativi alla terapia medica e chirurgica, le possibili ricadute sulle future gravidanze, la gestione multidisciplinare di questa complessa emergenza ostetrica e gli aspetti relativi al rischio clinico prendendo in esame sia l'organizzazione dell'assistenza che la comunicazione all'interno del team assistenziale e con le donne e i loro familiari. In un'ottica di crescita culturale e di partecipazione attiva e informata alle scelte di salute è stata predisposta anche una versione sintetica divulgativa dei principali contenuti della linea guida destinata alle donne e ai cittadini che sarà diffusa nei servizi sanitari che assistono le donne in età riproduttiva.

Consapevole che la diagnosi precoce e il trattamento tempestivo e appropriato, insieme a un efficace lavoro di team, sono i requisiti essenziali per ridurre al minimo il rischio di questa grave emergenza ostetrica, mi auguro che questo documento possa sostenere i professionisti e le organizzazioni sanitarie nel loro difficile lavoro quotidiano.

Prof. Walter Ricciardi

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

Gruppo di sviluppo della linea guida

COORDINATORI

Serena Donati Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva, CNESPS – Istituto Superiore di Sanità

Vittorio Basevi Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva, Regione Emilia-Romagna

PANEL

Debora Balestreri Associazione Scientifica ANDRIA

Giuseppe Battagliarin Ospedale Rimini

Sabrina Bonalumi Federazione Nazionale Collegi Infermieri (IPASVI)

Rosetta Cardone Ministero della Salute, Dipartimento della Programmazione

Danilo Celleno Società Italiana di anestesia analgesia rianimazione e terapia intensiva (SIAARTI)

Irene Cetin Associazione Ginecologi Universitari Italiani (AGUI)

Maria Grazia Frigo Club Italiano Anestesisti Ostetrici (CIAO)

Ezio Fulcheri Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPEC)

Gabriella Girelli Società Italiana Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI)

Ada Macchiarini Associazione SIDS Onlus

Francesco Maneschi Ospedale San Giovanni Addolorata Roma

Marco Marietta Società Italiana Studio Emostasi e Trombosi (SISST)

Raffaella Niola Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM)

Monica Piccolo Centro Collaborativo OMS, Trieste

Denise Rinaldo Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI)

Roberta Spandrio Ospedale S. Gerardo, Monza

Silvia Vaccari Federazione Nazionale Collegi Ostetriche (FNCO)

Herbert Valensise Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)

VALUTATORI DELLA LETTERATURA

Marta Buoncrisiano Istituto Superiore di Sanità

Serena Donati Istituto Superiore di Sanità

Ilaria Lega Istituto Superiore di Sanità

Alice Maraschini Istituto Superiore di Sanità

Vittorio Basevi Regione Emilia-Romagna

Daniela Spettoli Regione Emilia-Romagna

COMITATO DI SCRITTURA DEL DOCUMENTO

Serena Donati Istituto Superiore di Sanità

Ilaria Lega Istituto Superiore di Sanità

Alice Maraschini Istituto Superiore di Sanità

Vittorio Basevi Regione Emilia-Romagna

Daniela Spettoli Regione Emilia-Romagna

Isabella Marzia Maini Ospedale S. Gerardo, Monza

DOCUMENTALISTI

Rosaria Cammarano Istituto Superiore di Sanità

Maurella Della Seta Istituto Superiore di Sanità

REFEREE

Salvatore Alberico IRCSS Burlo Garofolo Trieste

Agostino Brizzi Ospedale S. Maria, Bari

Giuseppe Cali ARNAS Civico Palermo

Sergio Ferrazzani Università Cattolica Policlinico Gemelli, Roma

Evelina Gollo Ospedale S. Anna, Torino

Maria Grazia Pellegrini Ospedale Fatebenefratelli, Roma

Nicola Rizzo Università degli Studi di Bologna

SEGRETERIA TECNICA

Silvia Andreozzi Istituto Superiore di Sanità

Gabriella Badoni Istituto Superiore di Sanità

Mauro Bucciarelli Istituto Superiore di Sanità

Italo Gentilini Istituto Superiore di Sanità

Come consultare la linea guida

Il documento è stato organizzato in due grandi sezioni:

- **una parte principale** che riporta per ciascun argomento di interesse i quesiti formulati dal *panel*, una breve descrizione di carattere generale dell'argomento, l'interpretazione delle prove e le raccomandazioni per la pratica clinica; la bibliografia è riportata in ordine alfabetico a conclusione di ogni capitolo. Questa parte del documento, che si apre con una breve sezione dedicata alla definizione della emorragia del post partum (EPP), permette al lettore di prendere in esame i singoli aspetti della prevenzione e trattamento dell'EPP e accedere all'interpretazione delle prove e alle raccomandazioni formulate dal *panel*.
- **tre appendici** che riportano per ciascun argomento di interesse i quesiti formulati dal *panel*, la descrizione degli studi inclusi, i punti chiave dell'argomento e la descrizione narrativa delle prove. Questa parte del documento permette al lettore di accedere alla descrizione narrativa di tutti gli studi inclusi e utilizzati per lo sviluppo della linea guida.

Gli esiti giudicati dal *panel* rilevanti per i quesiti clinici e le tabelle GRADE in cui le informazioni estratte dalla letteratura sono state tabulate per rendere trasparente il livello della prova di efficacia sono disponibili on-line sul sito SNLG-ISS (<http://www.snlg-iss.it>), all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/lgn_EPP.

Schema di *grading*

Per la valutazione delle prove relative all'efficacia clinica, in accordo con altre agenzie di salute pubblica produttrici di linee guida, è stata adottata la metodologia di *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) descritta e illustrata all'indirizzo <https://www.gradeworkinggroup.org>.

Diversamente da altri sistemi, GRADE non stabilisce un nesso lineare fra la qualità delle prove e la forza della raccomandazione, ma include nella formulazione della raccomandazione anche la valutazione del **rapporto fra benefici e danni dell'intervento e dei valori e delle preferenze dei pazienti e/o delle donne**.

GRADE categorizza la qualità delle prove in quattro livelli (**Tabella A**), sulla base della valutazione del disegno dello studio:

- negli **studi sperimentali** la qualità delle prove è elevata, ma può essere diminuita valutando – per ciascuno degli esiti considerati – aspetti relativi alla validità interna ed esterna dello studio;
- negli **studi osservazionali** la qualità delle prove è molto bassa, ma può essere aumentata valutando – per ciascuno degli esiti considerati – aspetti relativi alla dimensione dell'effetto.

GRADE formula raccomandazioni **forti** o **deboli** a favore o contro l'intervento preso in esame (**Tabella B**).

- La forza di una **raccomandazione a favore** esprime il livello di fiducia che nutriamo nella stima che gli effetti desiderabili di un intervento siano superiori agli effetti avversi.
- La forza di una **raccomandazione contro** esprime il livello di fiducia che nutriamo nella stima che gli effetti avversi di un intervento siano superiori agli effetti desiderabili.

Tabella A

Qualità delle prove
prove di qualità elevata
prove di qualità moderata
prove di qualità bassa
prove di qualità molto bassa

Tabella B

Forza della raccomandazione
raccomandazione forte a favore
raccomandazione debole a favore
raccomandazione debole contro
raccomandazione forte contro

Gli esiti giudicati dal *panel* rilevanti per i quesiti clinici e le tabelle GRADE in cui sono state tabulate le informazioni estratte dalla letteratura per rendere trasparente il livello della prova di efficacia sono disponibili *on-line* nel sito SNLG-ISS (<http://www.snlg-iss.it>) all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/lgn_EPP.

Indice

Introduzione	13
Epidemiologia dell'emorragia post partum a livello internazionale	13
Epidemiologia dell'emorragia post partum in Italia	13
L'azione per la prevenzione delle morti materne da EPP evitabili	15
<i>Bibliografia</i>	16
 Metodi	 17
Chi ha elaborato la linea guida	17
Fasi di sviluppo della linea guida	17
Gruppo promotore	17
Costituzione del <i>panel</i> multiprofessionale e multidisciplinare di esperti	17
Adozione/adattamento di linee guida preesistenti	18
Revisione sistematica della letteratura	21
Quesiti clinici sulla prevenzione della EPP	21
Quesiti clinici sul trattamento della EPP e la gestione del post partum	22
Dalle prove alle raccomandazioni sul trattamento: il metodo GRADE	24
Revisione esterna del documento	24
Aggiornamento e diffusione	25
Disponibilità del testo integrale	25
<i>Bibliografia</i>	25
 Definizione di EPP	 27
La stima della perdita ematica	28
Quesito 1 Quali metodi sono efficaci per quantificare la perdita ematica dal tratto genitale?	28
Interpretazione delle prove	28
RACCOMANDAZIONE	31
 Prevenzione della EPP	 33
Fattori di rischio della EPP	33
Quesito 2 Come identificare le donne a rischio di EPP durante la gravidanza e il travaglio?	33
Gravidanza su cicatrice isterotomica	33
Interpretazione delle prove	35
RACCOMANDAZIONI	35
Interventi per ridurre il rischio di EPP nelle donne a rischio	36
Quesito 3 Nelle donne a rischio di EPP in gravidanza, quali interventi sono efficaci nel ridurre il rischio di EPP?	36
Prevenzione dell'anemia prenatale	36
Interpretazione delle prove	37
RACCOMANDAZIONI	38

Malattie Emorragiche Congenite (MEC)	38
Interpretazione delle prove	39
RACCOMANDAZIONI	39
Prevenzione e trattamento della EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue	40
Quesito 4 Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento della EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue?	40
Interpretazione delle prove	41
RACCOMANDAZIONI	42
Ridurre la perdita ematica nel parto vaginale	42
Quesito 5 Quali interventi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di EPP (>500 ml) in donne che partoriscono per via vaginale?	42
Il trattamento attivo del terzo stadio	42
Interpretazione delle prove	43
RACCOMANDAZIONI	44
RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA	45
Ridurre la perdita ematica nel taglio cesareo	45
Quesito 6 Quali interventi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di EPP (>1.000 ml) in donne che hanno partorito mediante taglio cesareo?	45
Interpretazione delle prove	46
Ossitocina	46
Carbetocina	46
Misoprostolo	47
Acido tranexamico	48
Procedure assistenziali	49
RACCOMANDAZIONI	49
RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA	49
Bibliografia	49
Trattamento della EPP	57
Quesito 7 Quali interventi sono efficaci nel trattamento della EPP?	57
Approccio integrato alla gestione della EPP	57
Comunicazione	57
RACCOMANDAZIONE	59
Rianimazione e monitoraggio	59
Gestione dei fluidi	65
Il ruolo dell'anestesista	65
RACCOMANDAZIONE	65
Terapia trasfusionale per il supporto al controllo della EPP in atto	66
Quesito 7.1 Quali emocomponenti/ emoderivati/ agenti emostatici sono efficaci nel trattamento della EPP?	66
Interpretazione delle prove	67
Trasfusione di emazie	67
RACCOMANDAZIONI	68

Altri emocomponenti/emoderivati	68
Trasfusione di plasma fresco congelato e fibrinogeno	68
Interpretazione delle prove	69
RACCOMANDAZIONI	69
Trasfusione di piastrine	69
RACCOMANDAZIONI	70
Agenti emostatici	70
Acido tranexamico	70
Interpretazione delle prove	70
RACCOMANDAZIONE	70
Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa)	71
Interpretazione delle prove	71
RACCOMANDAZIONE	71
Trattamento della EPP in base alla causa eziologica (Tono, Trauma, Tessuto e Trombina)	72
<i>Tono</i>	72
Trattamento con uterotonici	73
Quesito 7.2 Quali farmaci uterotonici sono efficaci nel trattamento della EPP?	73
Interpretazione delle prove	73
RACCOMANDAZIONI	74
RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA	75
Trattamento in caso di EPP da atonia uterina non responsiva agli uterotonici	75
Quesito 7.3 Quali manovre e quali dispositivi sono efficaci nel trattamento della EPP?	75
RACCOMANDAZIONI	76
<i>Balloon</i> intrauterino	76
Interpretazione delle prove	78
RACCOMANDAZIONI	78
RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA	79
Procedure/interventi chirurgici efficaci nel trattamento della EPP	79
Quesito 7.4 Quali procedure/interventi chirurgici sono efficaci nel trattamento della EPP?	79
Suture uterine compressive	79
Interpretazione delle prove	79
RACCOMANDAZIONI	80
RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA	81
Legatura dei vasi pelvici	81
Interpretazione delle prove	82
RACCOMANDAZIONI	82
RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA	82
Embolizzazione delle arterie uterine	82
Interpretazione delle prove	83
RACCOMANDAZIONI	84
RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA	84
Isterectomia	84
Interpretazione delle prove	85
RACCOMANDAZIONI	85
<i>Trauma</i>	85
RACCOMANDAZIONI	86
Trauma perineale	86
RACCOMANDAZIONE	87

Trauma cervicale	87
Ematoma genitale	87
Rottura d'utero	88
Inversione uterina	89
<i>Tessuto</i>	90
Ritenzione di tessuti amniocoriali	90
Quesito 8 Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento della EPP nel mancato distacco della placenta?	90
Interpretazione delle prove	90
RACCOMANDAZIONI	91
Trattamento con uterotonici in caso di mancato distacco della placenta	91
Interpretazione delle prove	92
RACCOMANDAZIONI	92
Placentazione anomala invasiva	93
Quesito 9 Quali strumenti sono efficaci nell'identificare le donne a rischio di EPP per placentazione anomala invasiva?	93
Interpretazione delle prove	95
RACCOMANDAZIONI	96
<i>Trombina</i>	97
Coagulopatia intravascolare disseminata (CID)	97
Diagnosi	99
Trattamento	100
RACCOMANDAZIONI	102
<i>Bibliografia</i>	103
Assistenza post natale nelle donne con EPP e gestione del rischio clinico	109
Quesito 10 Quali azioni sono efficaci nel monitoraggio del post partum in pazienti con diagnosi di EPP?	109
Il monitoraggio nel post partum	109
Interpretazione delle prove	109
RACCOMANDAZIONI	110
Colloquio prima della dimissione	110
RACCOMANDAZIONI	111
Trattamento dell'anemia nel post partum	111
Quesito 11 Quali interventi sono efficaci nel trattamento dell'anemia acuta dopo la stabilizzazione di una EPP maggiore?	111
Interpretazione delle prove	112
RACCOMANDAZIONE	112
EPP e rischio di tromboembolismo venoso	112
Quesito 12 Quali interventi sono efficaci per prevenire il rischio di tromboembolismo venoso in pazienti con EPP?	112
Interpretazione delle prove	113
RACCOMANDAZIONE	115
Gestione del rischio clinico	115
Training e preparazione del personale che opera in sala parto	116
Documentazione	118

Interventi di sistema	118
-----------------------	-----

Quesito 13 Quali interventi a livello organizzativo e di sistema sono efficaci nel migliorare il <i>management</i> della EPP?	118
--	-----

Interpretazione delle prove	119
-----------------------------	-----

RACCOMANDAZIONI	119
-----------------	-----

<i>Bibliografia</i>	120
---------------------	-----

Appendici

Appendice 1	123
-------------	-----

Appendice 2	148
-------------	-----

Appendice 3	171
-------------	-----

Introduzione

Epidemiologia dell'emorragia post partum a livello internazionale

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) afferma che l'emorragia del post partum (EPP) è, a livello globale, la prima causa di mortalità e grave morbosità materna. La condizione è infatti responsabile di circa un quarto delle morti che avvengono in gravidanza, al parto o durante il puerperio (WHO 2012), di cui la gran parte si verifica nei paesi del Sud del mondo (Khan 2006). Una revisione sistematica (Calvert 2012) riporta una prevalenza di EPP con perdita ematica ≥ 500 ml globalmente pari al 10,8% (IC 95%: 9,6-12,1). Il dato presenta un'ampia variabilità regionale compresa tra il 7,2% (IC 95%: 6,3-8,1) in Oceania e il 25,7% (IC 95%: 13,9-39,7) in Africa. La stessa condizione presenta una prevalenza dell'8% in America Latina e in Asia e del 13% in Europa e Nord America. La prevalenza di EPP maggiore, con perdita ematica ≥ 1.000 ml, è invece significativamente più bassa, con una stima globale del 2,8% (IC 95%: 2,4-3,2) (Calvert 2012). Anche per l'EPP grave il continente Africano registra la prevalenza maggiore, pari al 5,1% (IC 95%: 0,3-15,3), seguita dal 4,3% in Nord America e dal 3% in America Latina, Europa e Oceania. L'Asia detiene la prevalenza più bassa della condizione pari al 1,9%.

Nelle ultime due decadi molti studi hanno riportato un aumento di incidenza dell'EPP anche nei paesi industrializzati nonostante questa condizione sia storicamente meno frequente nei paesi a sviluppo economico avanzato (Ford 2007, Joseph 2007, Knight 2009, Lutomskj 2012, Mehrabadi 2013, Rossen 2010). Su oltre 8 milioni di parti assistiti negli Stati Uniti tra il 1999 e il 2008, l'incidenza di EPP grave è passata da 1.9 a 4,2 casi per 1.000 parti (Kramer 2013). In Canada, Australia e Stati Uniti d'America l'*International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group* ha rilevato un aumento di incidenza di EPP primaria da atonia uterina tra il 1991 e il 2006 (Knight 2009). In Canada l'EPP (Joseph 2007) è responsabile anche di circa il 50% del totale dei casi incidenti di grave morbosità materna. In Australia è stato stimato che per ogni morte materna si verifichino almeno 80 casi di grave morbosità materna da causa emorragica (*Royal Women's Hospital* Victoria 2013).

Epidemiologia dell'emorragia post partum in Italia

In Italia il Ministero della Salute ha sostenuto con continuità, tramite finanziamenti del Centro nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM), una serie di progetti multiregionali coordinati dall'ISS con l'obiettivo di raccogliere dati affidabili e di qualità sulla mortalità e grave morbosità materna. Dal 2015 la sorveglianza ostetrica coinvolge 8 regioni (Lombardia, Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana, Lazio, Campania, Puglia e Sicilia) con una copertura del 73% dei nati del paese. La disponibilità di un sistema di raccolta dati stabile e accurato rappresenta un elemento operativo ineludibile per un monitoraggio delle modalità assistenziali che sia in grado di rilevare sia le buone pratiche che le aree critiche suscettibili di miglioramento, con l'obiettivo di abbandonare

la cultura della colpevolizzazione. Il sistema di sorveglianza ostetrica ISS-regioni si avvale di una duplice metodologia per rilevare le morti materne: un *record-linkage* retrospettivo tra registro di mortalità e schede di dimissione ospedaliera, e una sorveglianza attiva che prevede la segnalazione di tutti i casi incidenti che si verificano nelle regioni partecipanti e la loro analisi puntuale tramite *audit* e indagine confidenziale multiprofessionale. Il *record-linkage* ha rilevato una sottostima del 60% del Rapporto di Mortalità Materna (MMR) stimato utilizzando i soli certificati di morte dell'ISTAT e la sorveglianza attiva ha permesso di analizzare criticamente i percorsi organizzativi e assistenziali di tutti i casi incidenti segnalati a partire dall'anno 2013. Entrambe le modalità hanno identificato l'EPP quale prima causa per frequenza di mortalità materna.

Le morti materne da emorragia ostetrica che mediante il primo *record-linkage* retrospettivo eseguito nel primo progetto ISS-regioni (Donati, 2011) risultavano essere responsabili del 51,6% del totale dei decessi materni, nel *record-linkage* comprensivo della regione Lombardia per gli anni 2006-2012 sono scese al 43,5% del totale dei casi di decesso materno. La sorveglianza attiva dal 2013 al 2015 ha identificato 11 decessi da emorragia ostetrica responsabili del 26,2% del totale delle morti materne (dati non pubblicati, disponibili in www.iss.it/itoss). Questo decremento delle morti ascrivibili all'emorragia potrebbe rappresentare un primo importante risultato delle attività che il sistema di sorveglianza ISS-regioni, insieme ad altre iniziative regionali e aziendali messe in atto negli ultimi anni, ha promosso con l'obiettivo di ridurre le morti evitabili da emorragia ostetrica. I corsi di formazione a distanza sulla prevenzione e trattamento dell'emorragia del post partum, e il progetto sui gravi casi di morbosità materna (*near miss* ostetrici) da cause emorragiche organizzati dall'ISS, possono aver contribuito a innalzare la soglia di attenzione dei clinici sull'argomento promuovendo le buone pratiche assistenziali. Negli stessi anni sono cresciute, specialmente nelle regioni del Nord, le attività di revisione critica degli eventi sentinella e di formazione dei *team* assistenziali con particolare riguardo alle simulazioni delle emergenze ostetriche in sala parto. Tutto questo grazie all'impegno di singole Aziende sanitarie, di società scientifiche e di molti professionisti organizzati in gruppi dedicati alla formazione sulle emergenze ostetriche. La pubblicazione della LG dedicata alla prevenzione e al trattamento dell'EPP completa le attività di aggiornamento promosse dall'ISS relative a questa grave condizione clinica suscettibile di ulteriore miglioramento. Molti studi hanno infatti concluso che parte delle morti associate a EPP si sarebbero potute prevenire con una diagnosi e un trattamento più tempestivo e appropriato (Berg 2005, Kilpatrick 2012, Della Torre 2011). Anche nei paesi a sviluppo socio-economico avanzato per le donne affette da EPP viene segnalata frequentemente un'assistenza al di sotto dello *standard* (Brace 2007, Berg 2005, Cantwell 2011). Uno studio francese ha rilevato un'assistenza subottimale nel 38% delle donne con diagnosi di EPP >1.500 ml e nel 70% di quelle decedute a causa dell'emorragia.

Le indagini confidenziali realizzate nell'ambito del sistema di sorveglianza ISS-regioni tra il 2013 e il 2015 hanno evidenziato che oltre la metà dei casi di morte materna dovuta a EPP presentavano un'assistenza al di sotto dello *standard*. Le principali criticità emerse dall'analisi dei casi evitabili presi in esame sono l'inappropriatezza dell'indicazione al taglio cesareo, sia programmato che d'urgenza; l'inappropriato monitoraggio

della puerpera nell'immediato post partum e nelle prime 24 ore dal parto; l'inadeguata comunicazione tra professionisti; l'incapacità di apprezzare la gravità del problema; il ritardo nella diagnosi e nel trattamento, ma anche l'inappropriata assistenza durante la gravidanza e la mancata richiesta di prodotti del sangue nei tempi opportuni.

Il margine di evitabilità dei decessi secondari a EPP, descritto in tutti i paesi che si sono dotati di un sistema di indagini confidenziali, va interpretato come un'opportunità per migliorare l'organizzazione e la qualità dell'assistenza con l'obiettivo di ridurre gli esiti sfavorevoli per la madre e il neonato.

L'azione per la prevenzione delle morti materne da EPP evitabili

Nel nuovo scenario dei *Sustainable Development Goals* (SDGs) 2016-2030 anche i paesi a sviluppo più avanzato sono chiamati all'azione per eliminare le morti materne e infantili evitabili e per assicurare il raggiungimento del più elevato livello di salute e benessere possibile per le donne, i neonati e i bambini. Fra le aree di azione a sostegno della salute della donna individuate dai SDGs, il sistema di sorveglianza della mortalità materna ha un ruolo strategico sia nell'area della "*accountability*" – intesa come capacità di migliorare e armonizzare il monitoraggio e il *reporting* dei dati e promuovere attività di revisione indipendente coinvolgendo i portatori di interesse, sia nell'area della ricerca e dell'innovazione – intesa come capacità di legare i risultati della ricerca alle politiche e all'azione.

La disponibilità di linee guida e protocolli, l'organizzazione di simulazioni periodiche delle emergenze ostetriche e il *training* nel lavoro di *team* (Rizvi 2004, Deneux-Tharaux 2010) fanno parte delle numerose iniziative volte a promuovere la sicurezza nell'assistenza perinatale. Tuttavia, lo sviluppo e la diffusione di linee guida sull'EPP o l'introduzione di programmi di *training* non si sono ancora dimostrati sufficienti a chiudere lo iato esistente tra la disponibilità di linee guida e di corsi di aggiornamento professionale e la garanzia di appropriatezza della pratica clinica quotidiana (Penney 2007, Grol 2013).

La promozione e l'implementazione delle raccomandazioni contenute nelle linee guida (Sinuff 2007) richiede una leadership autorevole e riconosciuta. La trasformazione delle raccomandazioni presenti nelle linee guida in protocolli operativi chiari per i singoli contesti assistenziali richiede tempo ed esperienza e, *in primis*, prove convincenti delle raccomandazioni riportate nelle linee guida (Cameron 2007). La disponibilità di prove di efficacia di buona qualità relative alle procedure/interventi chirurgici per il trattamento dell'EPP è purtroppo molto scarsa in letteratura, perché si tratta di una condizione di emergenza che non si presta alla realizzazione di studi randomizzati controllati. Il gruppo di sviluppo della presente LG ha ritenuto opportuno attingere all'esperienza dei clinici che compongono il *panel* multidisciplinare per formulare raccomandazioni che, graduate come "buona pratica clinica" in caso di indisponibilità di prove forti, possano sostenere i professionisti (medici e ostetriche) nei numerosi aspetti assistenziali che un'emergenza quale il *management* dell'EPP può richiedere. La LG passa in rassegna gli aspetti relativi alla prevenzione e al trattamento dell'EPP primaria offrendo un approccio d'insieme alla complessità della sua gestione. I contenuti spaziano dai fattori di rischio, compreso lo stato di salute e nutrizione durante la gravidanza, al trattamento medico e chirurgico

della complicità emorragica comprensivo dell'accesso agli emocomponenti. Come già proposto in occasione della LG sulla gravidanza fisiologica e di quella relativa al taglio cesareo, anche per la LG sulla prevenzione e trattamento dell'EPP è stata prodotta una versione divulgativa che riassume i principali messaggi informativi per le donne e i cittadini dal momento che la mancanza di informazioni offerte dai professionisti sanitari alla paziente e al *partner*/famiglia, prima, durante e dopo il verificarsi dell'emorragia, è la principale criticità riferita dalle pazienti affette da EPP in termini di qualità percepita dell'assistenza (Woiski 2015).

Bibliografia

- Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM et al. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6):1228-34.
- Brace V, Kernaghan D, Penney G. Learning from adverse clinical outcomes: major obstetric haemorrhage in Scotland, 2003-05. *BJOG* 2007; 114(11):1388-96.
- Calvert C, Thomas SL, Ronsmans C et al. Identifying regional variation in the prevalence of postpartum haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(7): e41114.
- Cameron CA, Roberts CL, Bell J et al. Getting an evidence-based post-partum haemorrhage policy into practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007; 47(3):169-75.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118 Suppl 1:1-203.
- Della Torre M, Kilpatrick SJ, Hibbard JU et al. Assessing preventability for obstetric hemorrhage. *Am J Perinatol* 2011; 28(10):753-60.
- Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. *BJOG* 2010; 117:1278-87.
- Donati S, Senatore S, Ronconi A and the Regional Maternal Mortality group. Maternal mortality in Italy: a record-linkage study. *BJOG* 2011; 118:872-9.
- Ford JB, Roberts CL, Simpson JM et al. Increased postpartum haemorrhage rates in Australia. *Int Gynaecol Obstet* 2007; 98 (3): 237-43.
- Grol R, Grol R. Improving patient care: the implementation of change in health care. 2nd ed. Chichester, West Sussex: Wiley Blackwell, 2013.
- Joseph K, Rouleau J, Kramer M et al. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada (for the Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System). *BJOG* 2009; 114(6):751-9.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367(9516):1066-1074.
- Kilpatrick SJ, Prentice P, Jones RL et al. Reducing maternal deaths through state maternal mortality review. *J Womens Health* 2012; 21:905-9.
- Knight M, Callaghan W, Berg C et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; 9(55).
- Kramer MS, Berg C, Abenheim H et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(5):449.
- Lutonski JE, Byrne BM, Devane D et al. Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. *BJOG* 2012; 119(3):306-14.
- Mehrabadi A, Hutcheon JA, Lee L et al. Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic post partum haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *BJOG* 2013; 120(7):853-62.
- Penney G, Foy R. Do clinical guidelines enhance safe practice in obstetrics and gynaecology? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007; 21(4):657-73.
- Rizvi F, Mackey R, Barrett T et al. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. *BJOG* 2004; 111:495-8.
- Royal Women's Hospital. Royal Women's Hospital. Postpartum haemorrhage (clinical guideline). Victoria, Australia, 2013. <https://www.thewomens.org.au/health-professionals/clinical-resources/clinical-guidelines-gps>
- Rossen J, Okland I, Nilsen OB et al. Is there an increase of postpartum hemorrhage, and is severe hemorrhage associated with more frequent use of obstetric interventions? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89 (10):1248-55.
- Sinuff T, Cook D, Giacomini M et al. Facilitating clinician adherence to guidelines in the intensive care unit: A multicenter, qualitative study. *Crit Care Med* 2007; 35(9):2083-9.
- WHO. World Health Organization. Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: World Health Organization, 2012.
- Woiski MD, Belfroid E, Hermens RP et al. Influencing factors for high quality care on postpartum haemorrhage in the Netherlands: patient and professional perspectives. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:272.

Metodi

Chi ha elaborato la linea guida

Lo sviluppo della linea guida (LG) ha coinvolto diversi gruppi di lavoro:

- il gruppo di sviluppo della LG, che ha organizzato e diretto le diverse fasi di sviluppo della LG;
- il *panel* multidisciplinare e multiprofessionale, che ha elaborato i quesiti clinici, discusso le prove di efficacia e formulato le raccomandazioni;
- i documentalisti del settore documentazione dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che hanno elaborato le strategie di ricerca e interrogato le banche dati bibliografiche sulla base dei quesiti clinici e in accordo con le indicazioni del *panel*;
- i valutatori della letteratura, che hanno analizzato criticamente la letteratura, estratto e tabulato i dati rilevanti;
- un comitato di scrittura, che ha redatto la sintesi della letteratura scientifica e il testo definitivo della LG;
- i revisori esterni.

Fasi di sviluppo della linea guida

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>).

Le diverse fasi di sviluppo sono descritte nei paragrafi seguenti.

Gruppo promotore

La LG nasce nell'ambito delle attività di sorveglianza della mortalità e grave morbosità materna, coordinate da diversi anni dal Reparto di Salute della donna e dell'età evolutiva del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNE-SPS) dell'ISS, attualmente denominato *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS). Il lavoro è stato condotto in collaborazione con il Centro di documentazione sulla salute perinatale e riproduttiva *SaPeRiDoc* (SaPeRiDoc) dell'Emilia-Romagna, che ha acquisito esperienza metodologica nello sviluppo e implementazione di linee guida dell'area perinatale, grazie a precedenti collaborazioni con il SNLG dell'ISS.

Costituzione del *panel* multiprofessionale e multidisciplinare di esperti

Il *panel* è stato costituito includendo professionisti indicati dalle principali società scientifiche di riferimento, esperti indipendenti coinvolti nell'assistenza della donna durante la

gravidenza e il parto, un rappresentante di associazione dei cittadini, un rappresentante del Ministero della Salute ed esperti nell'elaborazione metodologica di linee guida. Nello specifico, il *panel* è stato composto da: medici specialisti in ginecologia e ostetricia, anesthesiologia, ematologia, radiologia interventistica, medicina trasfusionale, anatomia patologica; infermieri; ostetriche; rappresentante del Ministero della Salute; un rappresentante di associazione di cittadini; un epidemiologo; un metodologo di linee guida.

Le società scientifiche delle discipline coinvolte hanno indicato una rosa di tre nomi all'interno della quale, sulla base del *curriculum vitae*, il gruppo di sviluppo ha scelto un esperto di ogni società. I membri del *panel* hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse e un documento di condivisione della metodologia utilizzata per lo sviluppo della LG.

Il *panel* si è riunito presso l'ISS in quattro occasioni, durante le quali è stata illustrata e condivisa la metodologia SNLG, sono state concordate le modalità di adattamento e aggiornamento di linee guida e/o documenti tecnici preesistenti, proposti e condivisi i quesiti clinici di interesse, illustrate le prove reperite e discusse le relative raccomandazioni e la loro graduazione. Il *panel* ha svolto la propria attività con l'ausilio di una piattaforma *web-based* appositamente predisposta dall'ISS, che ha consentito di condividere ed elaborare anche a distanza il materiale utilizzato per la stesura del documento.

Adozione/adattamento di linee guida preesistenti

La produzione di una nuova LG richiede una preliminare sistematica ricerca delle linee guida *evidence-based* già prodotte sullo stesso argomento da agenzie di salute internazionali o di altri paesi, al fine di procedere con un percorso di adozione e/o adattamento di linee guida già esistenti (Figura 1).

Sono state effettuate la ricerca sistematica, l'identificazione, la valutazione e la selezione delle linee guida *evidence-based* disponibili su prevenzione e trattamento dell'EPP pubblicate tra l'1 gennaio 2010 e il 31 marzo 2015. La ricerca è stata effettuata tramite una revisione sistematica di quattro principali fonti di dati: banche dati specifiche di linee guida; agenzie internazionali di salute produttrici di linee guida; banche dati bibliografiche con riferimento alle sole linee guida; banche dati generaliste. È stato inoltre chiesto a professionisti esperti del settore di segnalare altri eventuali documenti d'interesse per la stesura della LG.

Sono state incluse solo linee guida *evidence-based* che assicurano l'indipendenza editoriale ed esplicitano i metodi adottati ed escluse quelle prodotte da agenzie o organismi regionali, periferici, locali o da singolo/i autore/i e le LG che contengono raccomandazioni limitate a un singolo intervento. La Figura 2 descrive i risultati del processo di selezione delle linee guida di riferimento. Sono stati individuati due documenti rispondenti ai criteri condivisi per il processo di adattamento:

- *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Intrapartum Care - Care of healthy women and their babies during childbirth;*
- *World Health Organization: WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage.*

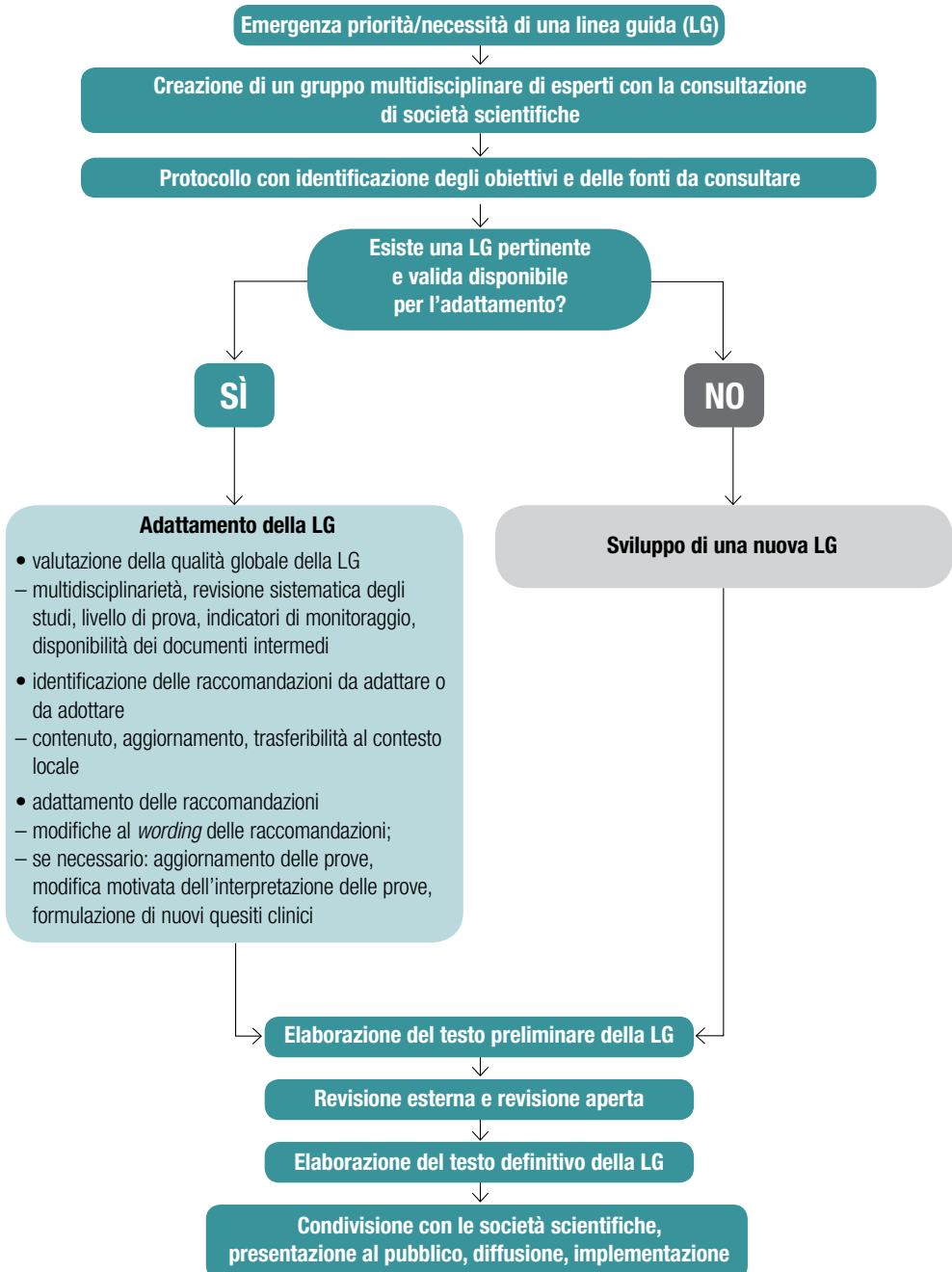
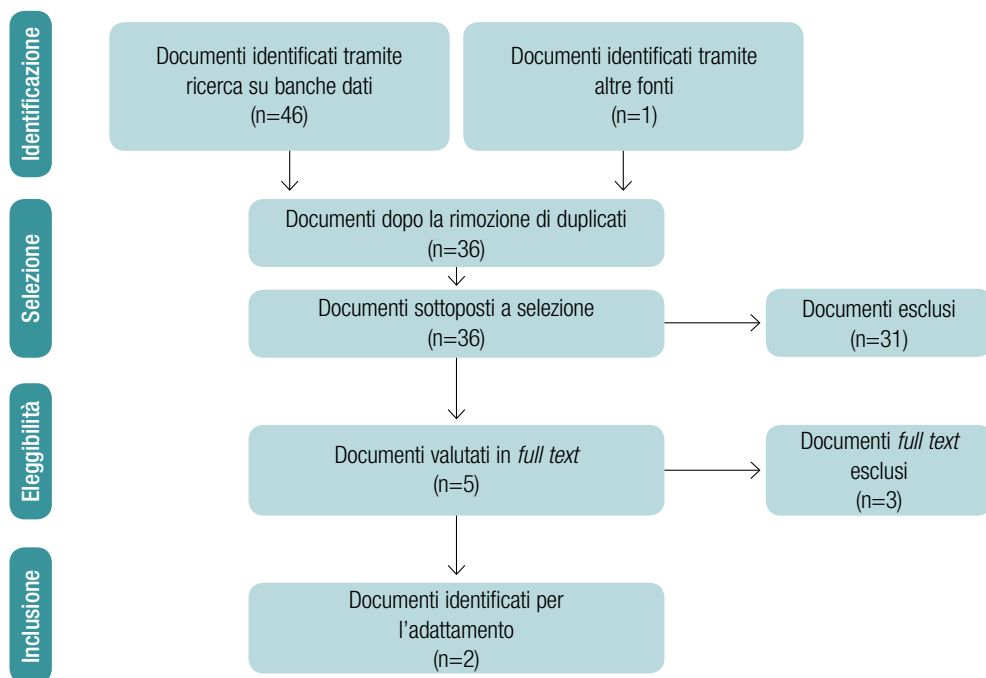
Figura 1. Percorso di elaborazione di una linea guida

Figura 2. Ricerca sistematica di LG d'interesse

Entrambe le linee guida sono state valutate in maniera indipendente da ciascun membro del gruppo di sviluppo della LG con uno strumento *ad hoc*: *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation II* (AGREE II) nella versione aggiornata e tradotta in italiano da GIMBE. La valutazione critica delle due linee guida in termini di qualità, attualità e contenuti trattati è stata presentata al *panel*, che ha concordato di scegliere come documento di riferimento la LG NICE pubblicata a dicembre 2014 e basata sulle prove di efficacia disponibili a febbraio 2014.

La valutazione dei contenuti della LG NICE del 2014, (aggiornamento parziale della LG NICE del 2009 *Intrapartum care*) ha indotto a considerare che – ai fini della redazione di un documento focalizzato sull'EPP – per alcune aree tematiche, in particolare quella del trattamento dell'EPP e dell'assistenza post natale, fosse necessaria, oltre all'aggiornamento, una integrazione. La revisione della letteratura, effettuata dal gruppo di sviluppo della LG, ha consentito di individuare il rapporto di *technology assessment* *Management of Postpartum Hemorrhage* della *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), pubblicato ad aprile 2015 e basato sulle prove disponibili al novembre 2014, interamente dedicato al tema del trattamento dell'EPP.

In considerazione dell'indipendenza e della autorevolezza dell'agenzia AHRQ e dell'attualità della pubblicazione, si è concordato di utilizzare questo documento quale riferimento per la parte della LG relativa al trattamento dell'EPP.

Revisione sistematica della letteratura

La scelta di due documenti distinti per la prevenzione e il trattamento dell'EPP ha implicato l'utilizzo di strategie di adattamento diverse.

Le ricerche bibliografiche sono state condotte adottando i quesiti clinici e replicando la strategia di ricerca del NICE per la parte relativa alla prevenzione dell'EPP e quelli dell'AHRQ per la parte del trattamento. È stato così possibile aggiornare le revisioni sistematiche, estendendo l'interrogazione delle banche dati fino al giugno 2015 per il trattamento e fino all'ottobre 2015 per la prevenzione.

Sono stati adottati i seguenti criteri di ricerca:

Basi di dati consultate	PubMed, Embase, Cinahl
Range temporale	2014-2015
Lingua di pubblicazione	Inglese

Per 6 nuovi quesiti aggiuntivi rispetto ai documenti di riferimento sono stati elaborati nuovi filtri di ricerca e sono stati adottati i medesimi criteri di ricerca con il range temporale 1990-2015.

Durante la redazione della LG (ottobre 2015-maggio 2016) è stato attuato un monitoraggio non sistematico di lavori pertinenti, pubblicati dopo la conclusione della revisione sistematica, anche mediante segnalazione da parte dei componenti del *panel*, nel rispetto dei criteri di inclusione adottati.

Quesiti clinici sulla prevenzione della EPP

Dalla LG del NICE, che ha come popolazione di riferimento le donne con gravidanza fisiologica che partoriscono mediante parto vaginale, sono stati estratti i quesiti clinici d'interesse sulla prevenzione dell'EPP, ai quali il gruppo di lavoro, nel corso della prima riunione del *panel*, ha concordato di aggiungere nuovi quesiti, per includere anche condizioni patologiche non prese in esame nel documento del NICE.

Sono stati aggiornati i seguenti quesiti:

- Come identificare le donne a rischio di EPP durante la gravidanza e durante il travaglio?
- Nelle donne a rischio di EPP in gravidanza quali interventi sono efficaci nel ridurre il rischio di EPP?
- Quali interventi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di EPP nelle donne che partoriscono per via vaginale?

Il *panel* multidisciplinare ha formulato i seguenti nuovi quesiti:

- Quali metodi sono efficaci per quantificare la perdita ematica dal tratto genitale?
- Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento dell'EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue?
- Quali interventi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di EPP in donne che hanno partorito mediante taglio cesareo?

Quesiti clinici sul trattamento della EPP e la gestione del post partum

Per i quesiti clinici relativi al trattamento dell'EPP è stato considerato come documento di riferimento il rapporto tecnico dell'AHRQ, che contiene una revisione sistematica di studi comparativi sul trattamento medico e chirurgico dell'EPP pubblicati in inglese tra il 1990 e il novembre 2014, condotti in paesi a sviluppo economico avanzato. Il rapporto include anche serie di casi che valutano benefici e danni relativi a procedure e interventi per la gestione dell'EPP, difficilmente desumibili dal disegno di studi più robusti come i *trial* clinici. Maggiori dettagli sui criteri di selezione delle prove e sulle specifiche stringhe di ricerca sono riportati nell'appendice *on line*. La strategia AHRQ non prevede l'inclusione di revisioni sistematiche e/o metanalisi che il gruppo di sviluppo della LG SNLG ha invece ritenuto opportuno reperire tramite ricerca *ad hoc*, ritenendoli particolarmente utili per una visione d'insieme delle prove di efficacia relative al trattamento dell'EPP. Per la parte del trattamento il *panel* multidisciplinare ha ritenuto opportuno aggiungere un quesito clinico non presente nel rapporto AHRQ.

Sono stati aggiornati i seguenti quesiti:

- Quali interventi sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali emocomponenti/emoderivati/agenti emostatici sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali farmaci uterotonici sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali manovre e quali dispositivi sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali procedure/interventi chirurgici sono efficaci nel trattamento dell'EPP?
- Quali sono i danni, inclusi gli eventi avversi, associati agli interventi per il trattamento dell'EPP?
- Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento dell'EPP nel mancato distacco della placenta?
- Quali interventi sono efficaci nel trattamento dell'anemia acuta dopo la stabilizzazione di un'EPP maggiore?
- Quali interventi a livello organizzativo e di sistema sono efficaci nel migliorare il *management* dell'EPP?

Il *panel* multidisciplinare ha formulato i seguenti nuovi quesiti:

- Quali strumenti sono efficaci nell'identificare le donne a rischio di EPP per placentazione anomala invasiva?
- Quali azioni sono efficaci nel monitoraggio del post partum in pazienti con diagnosi di EPP?
- Quali interventi sono efficaci per prevenire il rischio di tromboembolismo venoso in pazienti con EPP?

La ricerca bibliografica ha identificato nel complesso 2.089 titoli e *abstract*. I coordinatori hanno selezionato gli studi reperiti per ciascun quesito, in base ai criteri di inclusione concordati. Dopo una prima valutazione – eseguita sulla base degli *abstract* e una seconda – effettuata sulla base dei testi integrali, sono stati considerati pertinenti 335 studi e documenti di riferimento. Di questi, 218 studi sono stati inclusi per la valutazione delle prove. I valutatori della letteratura hanno esaminato criticamente la totalità di questi lavori, il comitato di scrittura ha curato le sintesi narrative dei contenuti per ciascun quesito

e ha formulato una proposta di raccomandazione, da sottoporre al *panel* nel corso degli incontri in plenaria e tramite la piattaforma *web-based* dedicata.

Tabella 1. Criteri di inclusione per trattamento (modificati da AHRQ)

Categoria	Criteri
Popolazione	Donne in gravidanza oltre la 23esima settimana +0 giorni, con EPP insorta entro le prime 24 ore dopo il parto.
Intervallo di tempo	1990 - novembre 2014 interrogazione banche dati eseguita da AHRQ 2014 - giugno 2015 interrogazione banche dati eseguita da ISS.
Lingua di pubblicazione	Inglese.
Paese	Paesi a sviluppo molto avanzato (Very High Human Development) secondo l'indice dell'UNDP (Programma delle Nazioni Unite per lo Sviluppo) in aprile 2014: Norvegia, Australia, USA, Paesi Bassi, Germania, Nuova Zelanda, Irlanda, Svezia, Svizzera, Giappone, Canada, Repubblica di Corea, Hong Kong, Islanda, Danimarca, Israele, Belgio, Austria, Singapore, Francia, Finlandia, Slovenia, Spagna, Lussemburgo, Italia, Regno Unito, Repubblica Ceca, Grecia, Brunei Darussalam, Cipro, Malta, Andorra, Estonia, Slovacchia, Qatar, Ungheria, Barbados, Polonia, Cile, Lituania, Emirati Arabi Uniti, Portogallo, Lettonia, Argentina, Seychelles e Croazia.
Disegno dello studio e altri criteri adottati per l'inclusione delle pubblicazioni scientifiche	RCT, studi di coorte prospettici o retrospettivi, studi pre post, serie di casi <i>population-based</i> o studi basati su registri con 50 o più casi di trattamento di EPP, serie di casi di procedure (<i>balloon</i> intrauterino, embolizzazione delle arterie uterine) o approcci chirurgici con campioni di almeno 50 donne. <i>Altri criteri</i> • Studi originali che forniscono informazioni sufficienti sui metodi adottati e sui risultati ottenuti per consentire l'uso e l'aggiustamento dei dati e dei risultati • Studi che riguardano: – le modalità terapeutiche finalizzate al trattamento/gestione dell'EPP in una popolazione rilevante – gli esiti correlati agli interventi; gli esiti di interesse primario includono: · esiti materni → mortalità, coagulazione intravascolare disseminata, insufficienza renale, necessità di ricovero in unità di terapia intensiva, necessità di altri interventi (uterotonici aggiuntivi, rimozione manuale della placenta, trasfusioni di sangue), necessità di servizi di anestesia d'urgenza/<i>shock</i>/rianimazione, calo della concentrazione emoglobinica, perdita ematica media, trattamenti per la perdita ematica, durata del 3° stadio, anemia post partum, interventi invasivi non chirurgici, interventi aggiuntivi non chirurgici, interventi chirurgici inclusa isterectomia, fertilità futura, infezioni, morbidità grave, trasferimento, embolizzazione arteriosa, durata del ricovero, risoluzione dell'anemia, placenta ritenuta, danni da trattamento, fatica, temperatura corporea $\geq 38^{\circ}\text{C}$, avvio dell'allattamento, complicazioni dovute alle procedure, impatto psicologico · esiti neonatali → mortalità, anemia, iperbilirubinemia, neurosviluppo a breve e a lungo termine, ospedalizzazione prolungata • Studi che includono dati su esiti rilevanti descritti nel testo nelle tabelle e non soltanto nelle figure. • Gli studi di valutazione dei “<i>system level intervention</i>” devono valutare in modo esplicito, come obiettivo principale o secondario, gli effetti di interventi per la gestione dell'EPP attuati a livello di sistema; i modelli analitici devono esplicitare l'effetto della strategia adottata per il trattamento dell'EPP; i risultati devono includere informazioni sugli effetti della strategia per quanto riguarda la gestione dell'EPP; la discussione deve interpretare la strategia come potenzialmente rilevante o non rilevante per la gestione dell'EPP. • Revisioni sistematiche.

Le sintesi narrative sono disponibili per esteso nell'appendice della LG.

Oltre agli studi individuati dalle strategie di ricerca utilizzati per la formulazione delle raccomandazioni, per la stesura delle sintesi descrittive del presente documento sono stati utilizzati quali documenti di riferimento linee guida, documenti basati sul consenso di esperti e revisioni, individuati con il monitoraggio non sistematico della letteratura.

Nel corso della redazione della LG il gruppo di sviluppo e il *panel* multidisciplinare hanno inoltre concordato di includere nel documento la trattazione di alcuni argomenti non oggetto di quesiti, ma necessari per un completo inquadramento della prevenzione e del trattamento dell'EPP. Questi argomenti sono: la gravidanza su cicatrice isterotomica, i traumi genitali, la trombina e il rischio clinico.

Dalle prove alle raccomandazioni sul trattamento: il metodo GRADE

In analogia con AHRQ, gli studi selezionati per i quesiti relativi al trattamento dell'EPP sono stati valutati con la metodologia GRADE (Guyatt 2008, Schünemann 2013). L'individuazione degli esiti rilevanti per i quesiti clinici, adottata sia per i quesiti aggiornati che per i nuovi quesiti formulati dal *panel* multidisciplinare, rappresenta il primo passo di tale metodologia. L'intero gruppo di esperti (*panelisti*) della LG ha quindi identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti. Sono stati definiti e classificati sia esiti positivi (di beneficio) che negativi (di danno). Solo gli esiti categorizzati come critici e importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione.

Una volta interrogate le banche dati e selezionata la letteratura d'interesse tramite la valutazione degli *abstract* e dei *full text*, i risultati riportati dagli studi per ogni esito ritenuto rilevante sono stati inseriti in una tabella predisposta appositamente per questo scopo e implementata tramite il *software* gratuito GRADEpro. Questo metodo permette di rendere trasparente il livello della prova di efficacia, valutata in base al disegno dello studio condotto, ma anche i possibili errori sistematici rilevati nella conduzione dello studio nell'atto di attribuire una forza alle raccomandazioni prodotte.

Nel caso di quesiti per i quali non sono state individuate prove di efficacia sufficientemente robuste sono state formulate raccomandazioni basate sulle opinioni del *panel*, definite *raccomandazioni di buona pratica clinica*.

Revisione esterna del documento

Una volta elaborata la LG, il documento condiviso dal *panel* è stato inviato a esperti esterni delle varie discipline e professioni coinvolte nell'assistenza al parto e nel trattamento dell'EPP, con il mandato di valutare – oltre alla rilevanza clinica e l'applicabilità delle raccomandazioni formulate – anche la leggibilità del documento e la coerenza tra le raccomandazioni e le sintesi delle prove prodotte. Il gruppo dei revisori esterni ha incluso ginecologi, anestesisti e ostetriche. Le modifiche suggerite dagli esperti sono state revisionate dal *panel* e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Il testo integrale è stato mantenuto pubblicamente accessibile per 30 giorni in una sezione dedicata del sito

SNLG (http://www.snlg-iss.it/lgn_EPP) per una revisione aperta. Tutti i professionisti sanitari, ma anche le donne e i singoli cittadini, hanno potuto esprimere i propri commenti e suggerimenti, con l'ausilio di un apposito modulo per segnalare i riferimenti di letteratura a supporto dei commenti suggeriti.

Dopo un'ultima revisione del *panel* è stata elaborata la versione definitiva della LG.

Aggiornamento e diffusione

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche, l'aggiornamento del documento è previsto entro 3 anni (ottobre 2019).

Per la diffusione della LG saranno adottate le seguenti strategie:

- diffusione dell'iniziativa sui *media* e sulla stampa;
- invii postali agli assessorati regionali alla sanità;
- pubblicazione del testo integrale sul sito SNLG-ISS, sul sito della sorveglianza ostetrica ISS-Regioni e sui siti internet di società scientifiche e agenzie sanitarie;
- pubblicazioni scientifiche;
- presentazione a congressi nazionali e internazionali.

Disponibilità del testo integrale

Il testo completo della LG è disponibile sul sito SNLG-ISS (<http://www.snlg-iss.it>), all'indirizzo http://www.snlg-iss.it/lgn_EPP. Sul sito è disponibile anche la versione della LG per il pubblico (http://www.snlg-iss.it/pubblico_EPP).

Bibliografia

AHRQ. Agency for Healthcare Research and Quality. Likis FE, Sathe NA, Morgans AK et al. Management of postpartum hemorrhage. Comparative effectiveness review No. 151. AHRQ Publication No. 15-EHC013-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.

AGREE Next Step Consortium. AGREE II. Checklist per valutare la qualità delle linee guida. Fondazione GIMBE: Bologna, 2011. www.gimbe.org/agree
GRADEpro <http://gradepro.org>

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650):924-6.

NICE (CG190). National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Intrapartum care: care of healthy wom-

en and their babies during childbirth. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.

Schünemann H, Brożek J eds. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated 2013. http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html

SNLG ISS. Sistema nazionale per le linee guida-Istituto superiore di sanità. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Roma: PNLG, 2002.

http://www.snlg-iss.it/manuale_metodologico_SNLG

WHO. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization, 2012.

Definizione di EPP

Esistono molteplici definizioni di EPP che si basano principalmente sulla stima del volume della perdita ematica e sulle modificazioni dello stato emodinamico della donna (Rath 2011, Mousa 2014).

L'emorragia **primaria** del post partum è definita comunemente come una perdita di sangue oltre i 500 ml nelle prime 24 ore dopo il parto vaginale, e oltre i 1.000 ml dopo il TC.

L'EPP **secondaria** si riferisce ai casi di emorragia insorti tra le 24 ore e le 12 settimane dopo il parto (Mousa 2014, Arulkumaran 2009, ACOG 2006, WHO 2009).

La definizione tradizionale di EPP si basa sulla stima della perdita ematica e abitualmente distingue tre livelli di gravità della condizione: EPP minore quando la perdita è compresa tra 500 e 1.000 ml; maggiore, tra 1.000 e 1.500 ml e massiva quando sono applicabili uno o più dei seguenti criteri: oltre 1.500 ml di perdita ematica persistente e/o segni di *shock* clinico e/o trasfusione di 4 o più unità di emazie concentrate (Arulkumaran 2009, ACOG 2006, NICE 2014).

In questa LG prenderemo in esame solo l'emorragia primaria del post partum e adotteremo la seguente definizione di EPP, in analogia a quella proposta dal *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* (RCOG) e dallo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN):

- EPP **minore** in caso di perdita ematica stimata tra 500 e 1.000 ml;
- EPP **maggiore** in caso di perdita ematica stimata >1.000 ml.

L'EPP maggiore a sua volta è distinta in due condizioni di diversa gravità che comportano un'allerta e una prognosi diversificate:

- EPP **maggiore controllata** in caso di perdita ematica controllata, con compromissione delle condizioni materne che richiede un monitoraggio attento;
- EPP **maggiore persistente** in caso di perdita ematica persistente e/o segni di *shock* clinico con una compromissione delle condizioni materne che comporta un pericolo immediato per la vita della donna.

La diagnosi può risultare difficile a causa dei problemi legati alla quantificazione corretta della perdita ematica. Inoltre i cambiamenti fisiologici che avvengono in gravidanza includono un incremento fino al 50% del volume plasmatico e di circa il 20% dei globuli rossi in donne per lo più giovani, sane e con buona riserva cardiaca, per cui i segni vitali possono non mostrare alcun cambiamento fino a quando la perdita ematica non raggiunge i 2-3 litri.

Fattori coesistenti, come l'anemia materna prima del parto, o un basso indice di massa corporea (IMC), possono condurre a un'instabilità emodinamica anche in caso di perdita ematica contenuta. Occorre inoltre ricordare che l'utero e la vagina possono trattenere grandi coaguli non visibili e che anche un sanguinamento contenuto, ma persistente, può

essere responsabile di una perdita ematica considerevole (Mousa 2014, Arulkumaran 2009, ACOG 2006, WHO 2009, NICE 2014).

Le criticità assistenziali rilevate nei casi di emorragia del post partum segnalate attraverso il sistema di sorveglianza ISS-regioni includono, nella maggior parte dei casi, l'inappropriatezza dell'indicazione al taglio cesareo sia programmato che d'urgenza; l'inappropriato monitoraggio della puerpera nell'immediato post partum e nelle prime 24 ore dal parto; l'inadeguata comunicazione tra professionisti; l'incapacità di apprezzare la gravità del problema; il ritardo nella diagnosi e nel trattamento, ma anche l'inappropriata assistenza durante la gravidanza e la mancata richiesta di prodotti del sangue nei tempi opportuni (www.iss.it/itoss).

La stima della perdita ematica

• Quesito 1 •

Quali metodi sono efficaci per quantificare la perdita ematica dal tratto genitale?

I professionisti sanitari devono essere consapevoli che non disponiamo di un metodo ottimale per stimare accuratamente la perdita ematica in caso di EPP. Considerata l'importanza strategica di una diagnosi e di un inquadramento precoce delle condizioni di gravità del quadro emorragico, è di primaria importanza conoscere e ricorrere a tutti i metodi efficaci per rilevare con la migliore approssimazione possibile la quantità della perdita ematica, con l'obiettivo di migliorare la prognosi materna. Per cercare di massimizzare l'accuratezza della rilevazione durante l'emergenza emorragica, è opportuno ricorrere non solo alla stima visuale, ma anche ad altri strumenti di rilevazione, tra cui l'utilizzo di sacche trasparenti graduate per la raccolta del sangue (Shorn 2010), il peso di teli, garze e pezze laparotomiche intrisi di sangue e la sistematica valutazione dei segni clinici e dei sintomi di ipovolemia materna.

Interpretazione delle prove

La stima visuale della perdita ematica è uno dei principali criteri adottati per la diagnosi di gravità dell'emorragia ostetrica, tuttavia la rilevazione a occhio è spesso associata a una sottostima (Mousa 2014, Arulkumaran 2009, ACOG 2006, WHO 2009, NICE 2014).

Nonostante uno studio controllato randomizzato (RCT), multicentrico, realizzato in 13 paesi europei (Zhang 2010), non abbia evidenziato l'efficacia delle sole sacche graduate nel ridurre l'incidenza di EPP grave, queste rimangono, insieme alla pesa dei teli e al ricorso a simulazioni e ausili visivi per la valutazione dell'entità della perdita ematica, presidi utili nella pratica clinica.

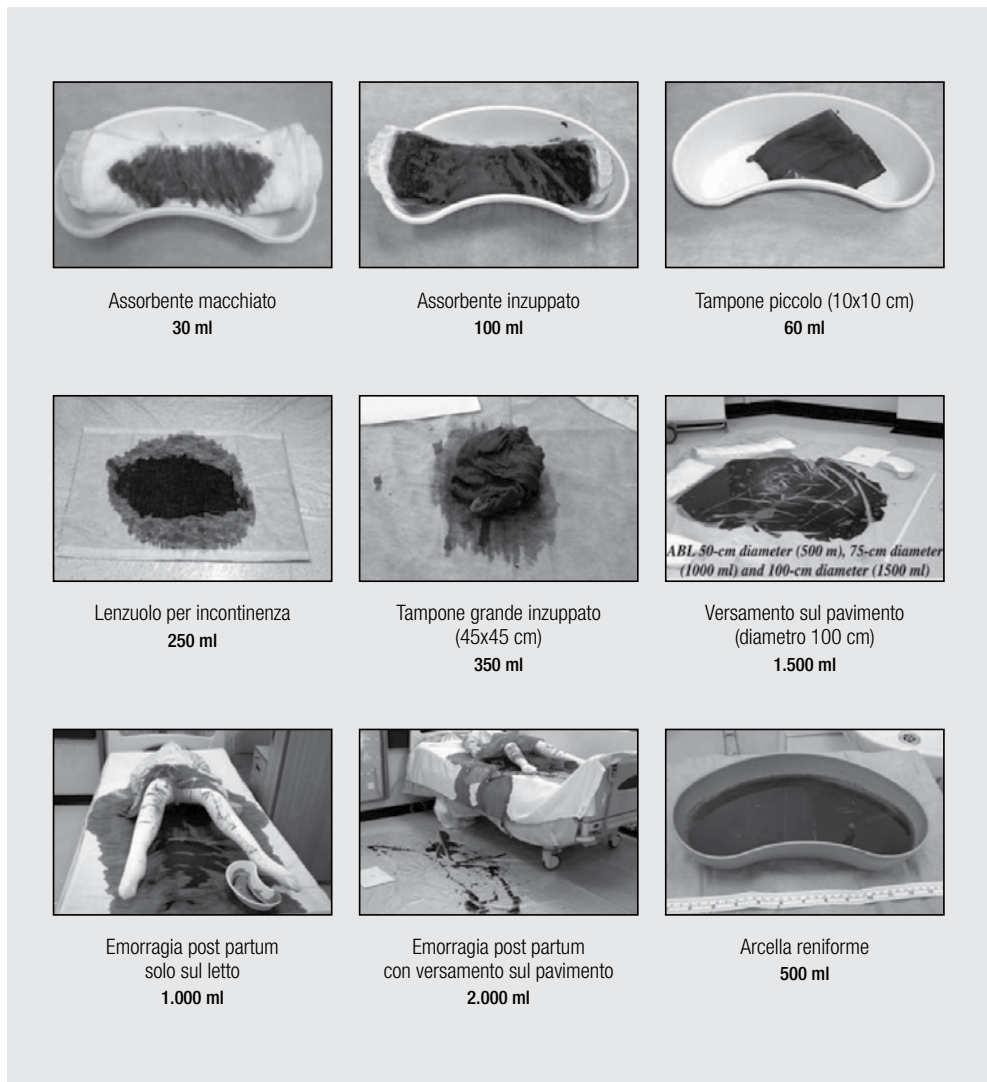
La disponibilità di ausili visivi, come quello riportato nella **Figura 3**, e la partecipazione routinaria a simulazioni e *audit* multi-professionali che ricostruiscono gli eventi sentinella in caso di mortalità o grave morbosità materna, possono facilitare l'acquisizione di

competenze utili alla diagnosi precoce e al rapido e appropriato inquadramento dell'EPP maggiore (Al-Kadri 2014).

Il poster visuale diffuso dal *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* britannico (RCOG 2006) (Figura 3) può rappresentare un ausilio per la valutazione della perdita ematica effettiva in caso di emergenza emorragica e dovrebbe essere disponibile nei presidi assistenziali e conosciuto dai professionisti sanitari.

Considerata la difficoltà nella rilevazione accurata della perdita ematica e la sua ricaduta sulla complessità delle decisioni relative all'appropriata gestione dell'emergenza

Figura 3. Stima della perdita ematica effettiva in caso di emergenza emorragica (Adattata RCOG 2006. BJOG)



da EPP, è importante rilevare che anche i segni clinici e i sintomi di ipovolemia devono entrare a far parte della valutazione della gravità del quadro emorragico. I professionisti sanitari devono tuttavia essere consapevoli che l'incremento fisiologico del volume sanguigno circolante in gravidanza comporta una minore sensibilità dei segni di *shock* ipovolemico. In gravidanza occorre infatti una perdita di oltre 1.000 ml per alterare il valore del polso e della pressione arteriosa (PA). Tachicardia, tachipnea e una considerevole diminuzione della PA sono infatti compatibili con una perdita ematica pari a 1.000-1.500 ml. In aggiunta ai metodi di rilevazione già descritti, valutare la compromissione del quadro emodinamico della donna, in base ai parametri di riferimento riportati nella **Tabella 2**, può facilitare una stima appropriata della perdita ematica.

Tabella 2. Principali riscontri clinici in caso di EPP in base all'entità della perdita ematica (Leduc 2009)

<i>Perdita ematica</i>	<i>Pressione sistolica</i>	<i>Segni e sintomi</i>	<i>Grado dello shock</i>
500-1.000 ml (10-15%)	Normale	Palpitazioni, tremori, tachicardia	Compensato
1.000-1.500 ml (15-25%)	Leggero decremento (80-100 mmHg)	Debolezza, sudorazione, tachicardia	Lieve
1.500-2.000 ml (25-35%)	Forte decremento (70-80 mmHg)	Agitazione, pallore, oliguria	Moderato
2.000-3.000 ml (35-45%)	Profondo decremento (50-70 mmHg)	Collasso, fame d'aria, anuria	Grave

L'Indice di *Shock* (IS) è un parametro utilizzato nella pratica clinica per valutare lo *shock* ipovolemico, e corrisponde al rapporto tra la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica (FC/PAS). Nella popolazione generale l'IS presenta un range di normalità compreso tra 0,5 e 0,7 (Cannon 2009). Nel 2014 è stato realizzato uno studio per validare l'IS nella popolazione ostetrica (Le Bas 2014) da cui è emerso che i valori normali in questa popolazione sono compresi tra 0,7 e 0,9. L'aumento dei valori di riferimento, rispetto alla popolazione generale, è verosimilmente attribuibile ai cambiamenti fisiologici del sistema cardiovascolare in gravidanza già descritti.

L'Indice di *Shock* Ostetrico (ISO) è un indicatore di instabilità emodinamica utile in caso di EPP maggiore, specie se persistente (Le Bas 2014). Un ISO >1 viene considerato un indicatore di gravità clinica e un predittore della necessità di trasfondere la paziente, a patto che la donna abbia una risposta fisiologica all'ipovolemia. Ad esempio, in caso di preeclampsia l'ISO non risulta affidabile perché la PA alta a riposo può determinare un indice erroneamente rassicurante.

Recentemente è stata promossa l'adozione di sistemi grafici di monitoraggio dei parametri vitali e di allarme precoce, gli *Early Obstetrics Warning Systems* (EOWS), con

l'obiettivo di facilitare l'identificazione tempestiva delle situazioni a rapida evoluzione clinica e ridurre l'incidenza di condizioni di grave morbosità materna. Nel Regno Unito la *Confidential Enquiry into Maternal Death* ha raccomandato nel report triennale del 2007 (Lewis 2007) l'adozione del sistema di monitoraggio denominato *Modified Early Obstetrics Warning System* (MEOWS). Il successivo report del 2011 (Cantwell 2011) ha descritto il MEOWS come potenzialmente in grado di migliorare, grazie al riconoscimento precoce, gli esiti per le condizioni di emergenza ostetrica quali la sepsi e l'emorragia. Uno studio di validazione che ha arruolato 676 pazienti, ha rilevato una sensibilità dell'89%, una specificità del 79%, un valore predittivo positivo pari al 39% e negativo pari al 98% nel predire la comparsa di morbosità materna (Singh 2012).

Negli Stati Uniti, il *National Partnership for Maternal Safety* ha proposto una versione semplificata del MEOWS denominata *Maternal Early Warning Criteria* (MEWC) il cui utilizzo è sostenuto dall'*American College of Obstetricians & Gynecologists*, (Mhyre 2014, ACOG II 2014). Un recente studio statunitense, che ha valutato prospetticamente l'utilizzo di una forma modificata di EOWS, il *Maternal Early Warning Trigger* (MEWT) su circa 180.000 parti, ha osservato una riduzione significativa della morbosità materna grave nella coorte presa in esame (Shields 2016).

Tali sistemi, pur rappresentando una strategia promettente, sono attualmente ancora in fase di perfezionamento e validazione (vedi sezione Gestione del rischio clinico), ma i dati disponibili sembrano sostenere la loro utilità nell'identificare precocemente le pazienti a rischio di criticità. L'utilizzo su ampia scala nella pratica clinica di tali strumenti non è ancora diffuso ed è auspicabile un loro perfezionamento in termini di standardizzazione, definizione di *cut off* di allarme, adeguamento ai diversi contesti clinici e definizione del processo di implementazione (Friedman 2015, Isaacs 2014).

RACCOMANDAZIONE

Considerata la scarsa accuratezza della stima visuale della perdita ematica, per valutare la gravità dell'EPP si raccomanda di prendere in considerazione oltre ai metodi di quantificazione – sacche trasparenti graduate, peso di garze e teli, poster visuali – anche i sintomi, i segni clinici dell'ipovolemia e il grado di *shock*.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del *panel*

Prevenzione della EPP

Fattori di rischio della EPP

• Quesito 2 •

Come identificare le donne a rischio di EPP durante la gravidanza e il travaglio?

Al fine di facilitare la migliore organizzazione dell'assistenza e la scelta di un centro nascita adeguato alla complessità assistenziale, durante la gravidanza devono essere prese in esame e valutate, insieme alla donna, tutte le condizioni che rappresentano potenziali fattori di rischio e/o predittivi per l'EPP. Occorre tuttavia ricordare che molti casi di EPP avvengono in donne che non presentano alcun fattore di rischio. L'attenta valutazione anamnestica, per identificare le donne a maggior rischio di sanguinamento eccessivo, deve essere effettuata di routine non solo durante l'assistenza in gravidanza, ma anche al momento del ricovero per travaglio di parto, per facilitare il ricorso tempestivo alle eventuali terapie mediche e chirurgiche e l'organizzazione dell'assistenza in caso di emergenza. In caso di fattori associati in maniera significativa a maggior rischio di difficile trattamento/risoluzione dell'EPP, per alcune condizioni come la precedente EPP, la placenta previa, la sospetta placentazione anomala invasiva e la preeclampsia grave, **occorre considerare sempre la possibilità di indirizzare le donne a strutture sanitarie di livello appropriato** per la gestione dell'eventuale emergenza. Di seguito e in **Tabella 3** sono riportati i fattori di rischio per EPP per i quali disponiamo di *Odds Ratio* (OR) significativi in letteratura:

- **fattori di rischio identificabili durante la gravidanza:** una precedente EPP, la gravidanza multipla, la preeclampsia, il sospetto di un peso alla nascita >4.000 g, placenta previa, sospetta placentazione anomala invasiva;
- **fattori di rischio identificabili durante il travaglio e il parto:** mancata progressione del secondo stadio del travaglio, prolungamento del terzo stadio del travaglio, placenta ritenuta, placentazione anomala invasiva, episiotomia e lacerazioni perineali.

Gravidanza su cicatrice isterotomica

Con il termine gravidanza su cicatrice isterotomica (*scar pregnancy*) si fa riferimento a una gravidanza impiantata sulla cicatrice di uno o più pregressi tagli cesarei. Negli ultimi anni si è registrato un crescente interesse culturale verso questa "nuova" patologia la cui diagnosi e trattamento rappresenta una sfida crescente per i clinici. La condizione presenta un'incidenza in crescita a causa dell'aumento dei tagli cesarei ed è stimata pari a 1/1.800-1/2.500 tagli cesarei (Rotas 2006). In termini patogenetici si ipotizza che la blastocisti invada il miometrio attraverso una piccola soluzione di continuo della parete miometriale secondaria a precedente taglio cesareo. La condizione è di particolare interesse clinico perché può evolvere in placenta previa e accreta/percreta. L'ecografia per via

Tabella 3. Fattori di rischio per EPP

Fattori di rischio	Eziologia	Odds ratio (95% CI)	Riferimenti bibl.
Gravidanza multipla	Tono	3,3 (1,0-10,6) 4,7 (2,4-9,1)	Combs et al., 1991a Sosa et al., 2009
Precedente EPP	Tono	3,6 (1,2-10,2)	Combs et al., 1991a
Preeclampsia	Trombina, Tono	5,0 (3,0-8,5) 2,2 (1,3-3,7)	Combs et al., 1991a Combs et al., 1991b
Peso alla nascita >4.000 gr	Tono	2,11 (1,62-2,76) 2,4 (1,9-2,9)	Bais et al., 2004 Sosa et al., 2009
Mancata progressione del secondo stadio	Tono	3,4 (2,4- 4,7) 1,9 (1,2-2,9)	Sheiner et al., 2005 Combs et al., 1991b
Prolungamento del terzo stadio del travaglio	Tono	7,6 (4,2-13,5) 2,61 (1,83-3,72)	Combs et al., 1991a Bais et al., 2004
Placenta ritenuta	Tessuto	7,83 (3,78-16,22) 3,5 (2,1-5,8) 6,0 (3,5-10,4)	Bais et al., 2004 Sheiner et al., 2005 Sosa et al., 2009
Placenta accreta	Tessuto	3,3 (1,7-6,4)	Sheiner et al., 2005
Episiotomia	Trauma	4,7 (2,6-8,4) 2,18 (1,68-2,76) 1,7 (1,2-2,5)	Combs et al., 1991a Bais et al., 2004 Sosa et al., 2009
Lacerazione perineale	Trauma	1,4 (1,04-1,87) 2,4 (2,0-2,8) 1,7 (1,1-2,5)	Bais et al., 2004 Sheiner et al., 2005 Sosa et al., 2009

transvaginale è la metodica di I livello per la diagnosi e, in base a una revisione con metanalisi, presenta una sensibilità del 90,72 (IC 95%: 87,2-93,6) e una specificità del 96,94 (IC 95%: 96,3-97,5) (D'Antonio 2013). La valutazione della sede di impianto del sacco gestazionale nelle pazienti precesarizzate è una delle indicazioni all'esame ecografico del primo trimestre (D'Antonio 2013, SIEOG 2015). La diagnosi di gravidanza su cicatrice isterotomica mediante ecografia transvaginale si basa su definiti criteri diagnostici e la maggiore accuratezza è tra 6 e 8 settimane perché successivamente l'espansione del sacco gestazionale nella cavità uterina potrebbe non rendere chiaro il sito primitivo di impianto (SIEOG 2015). L'ecografia di *screening* del secondo trimestre e, qualora indicata, quella del terzo trimestre indagano invece la localizzazione placentare in tutte le gravidanze.

Interpretazione delle prove

Sono stati inclusi 48 studi che descrivono molteplici fattori di rischio per EPP rilevabili in epoca prenatale, intra partum e post natale. A causa del disegno osservazionale degli studi, spesso metodologicamente poco robusti, non è possibile quantificare in maniera oggettiva il rischio associato a tutte le condizioni prese in esame. La **Tabella 3** riporta una selezione dei soli fattori di rischio risultati associati con maggiore forza all'EPP, specificando la loro eziologia in base alla regola delle 4 T (Tono, Trauma, Tessuto, Trombina) e gli *odds ratio* (OR) aggiustati disponibili in letteratura.

Tuttavia le condizioni richiedono un'attenta valutazione individuale, ad esempio, l'accertamento di un peso alla nascita >4.000 g, soglia adottata negli studi inclusi nella LG, è sempre postnatale e occorre tenere in adeguata considerazione la bassa specificità e sensibilità della sua definizione prenatale. Nell'appendice è disponibile una descrizione narrativa sistematica di tutti i fattori di rischio riportati in letteratura che, oltre a quelli descritti nella **Tabella 3**, comprendono l'anemia, il fumo di sigaretta, il parto oltre il termine, l'Indice di Massa Corporea (IMC), l'età materna, la parità, le tecniche di riproduzione assistita e i farmaci antidepressivi assunti in gravidanza. Dal momento che non tutti i casi di EPP presentano fattori di rischio identificabili, la vigilanza e la diagnosi precoce dell'emorragia sono elementi ineludibili in tutti i setting assistenziali, a prescindere dall'anamnesi ostetrica della donna. La gravidanza su cicatrice isterotomica è una condizione clinica rara, ma in crescita a causa dell'aumento del ricorso al taglio cesareo. La diagnosi precoce della condizione può contribuire a ridurre la grave morbosità materna associata e, per questo motivo, nelle donne già sottoposte a TC è raccomandato uno *screening* ecografico nel primo trimestre.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di prendere in esame i fattori di rischio per EPP in ogni donna assistita durante l'assistenza in gravidanza e al momento del ricovero per il parto, al fine di identificare precocemente le pazienti a rischio.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda che tutte le donne a rischio di EPP per le seguenti condizioni: precedente EPP, placenta previa, sospetta placentazione anomala invasiva e preeclampsia grave, vengano indirizzate a strutture sanitarie di livello appropriato per la gestione della complessità assistenziale e monitorate con particolare attenzione durante il post partum.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda la vigilanza e la diagnosi precoce dell'emorragia in tutti i setting assistenziali perché molti casi di EPP non presentano fattori di rischio identificabili.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di indagare la localizzazione placentare in tutte le donne in occasione dell'ecografia di *screening* del secondo trimestre e, qualora indicata, in occasione di quella del terzo trimestre.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di determinare in tutte le donne con precedente taglio cesareo la localizzazione della sede di impianto del sacco gestazionale, in occasione dell'ecografia ostetrica del I trimestre, per escludere una gravidanza su cicatrice da taglio cesareo.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Interventi per ridurre il rischio di EPP nelle donne con fattori di rischio noti

• Quesito 3 •

Nelle donne a rischio di EPP in gravidanza, quali interventi sono efficaci nel ridurre il rischio di EPP?

Prevenzione dell'anemia prenatale

L'aumentato fabbisogno che caratterizza il periodo della gravidanza rende la carenza di ferro la causa più comune di anemia in questo periodo. Occorre inoltre considerare il calo del livello di emoglobina come risposta fisiologica conseguente all'aumento del volume di plasma materno fino al 50% e della massa eritrocitaria fino al 20% (SNLG-ISS 2011). I valori di emoglobina che definiscono l'anemia in gravidanza sono ancora controversi e variano in funzione dell'epoca gestazionale. Per il *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists* la diagnosi di anemia in gravidanza va posta in presenza di una concentrazione emoglobinica inferiore a 11 g/dl nel primo trimestre, e inferiore a 10,5 g/dl nel secondo e terzo trimestre (RCOG 2015); l'*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) fa invece riferimento a una concentrazione emoglobinica inferiore a 11 g/dl, indipendentemente

dal trimestre, e a una riduzione di circa 0,5 g/dl nel secondo trimestre (Candio 2007, WHO 2011). L'anemia in gravidanza è frequente anche nei paesi occidentali: uno studio osservazionale multicentrico, condotto nel Regno Unito su 2013 donne, ha evidenziato una prevalenza pari al 24,4% (Barroso 2011).

Altre cause di anemia sono rappresentate dalle emoglobinopatie, le più diffuse delle quali in Italia sono l'anemia falciforme e le talassemie, ereditabili per via autosomica recessiva da genitori affetti (omozigoti) o portatori (eterozigoti). Per le talassemie, in Italia la frequenza dello stato di portatore varia da un minimo di 0,8% nelle regioni centrali a un massimo di 12% in Sardegna e nel Delta Padano (SNLG-ISS 2011). Le beta talassemie colpiscono soprattutto le popolazioni di origine mediterranea, africana e sud-est asiatica. Le alfa talassemie sono comuni negli individui originari del sud-est asiatico, ma possono anche colpire persone di origine africana o mediterranea (SNLG-ISS 2011). La prevalenza di neonati con anemia falciforme varia da 0,1/1.000 nei paesi non endemici a 20/1.000 in numerosi paesi africani. In Italia, l'anemia falciforme era originariamente localizzata prevalentemente in Sicilia, con una frequenza di portatori compresa fra 2% e 13%. La recente immigrazione da Africa, America latina e Balcani ha cambiato il profilo epidemiologico e le nuove diagnosi di anemia falciforme sono aumentate, soprattutto nelle regioni settentrionali (Colombatti 2008).

Interpretazione delle prove

L'anemia è un fattore di rischio riconosciuto per atonia uterina (Wetta 2013). Lo *screening* è raccomandato alla prima visita, a 28 settimane e a 33-37 settimane (*Antenatal Care* 2008, SNLG-ISS 2011, NICE 2011). Un recente lavoro condotto nel Regno Unito, sull'opportunità di uno *screening* del deficit di ferro e dell'anemia sideropenica in gravidanza, presenta una sintesi delle raccomandazioni di riferimento disponibili, per la gestione dell'anemia in gravidanza (Rakuni 2015). Concentrazioni emoglobiniche inferiori a 11 g/dl dovrebbero essere valutate e trattate appropriatamente per ottimizzare la concentrazione emoglobinica prima del parto e ridurre il rischio di trasfusioni, è necessario escludere la presenza di emoglobinopatie e considerare il deficit di ferro. La supplementazione di ferro per via orale è il trattamento di prima scelta in caso di anemia sideropenica. Le donne devono ricevere informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro con l'alimentazione, e sui fattori che interferiscono con l'assorbimento del ferro (RCOG 2015).

Nonostante i dati disponibili in letteratura sul ruolo dell'anemia quale fattore di rischio per EPP siano controversi e basati su prove poco robuste, la documentata associazione dell'anemia in gravidanza con numerosi esiti avversi materni e neonatali, il suo ruolo riconosciuto quale fattore di rischio per atonia uterina e trasfusioni materne e l'elevata prevalenza della condizione anche nei paesi occidentali rimandano all'importanza di diagnosticare e trattare questa condizione, per la quale disponiamo di *test* diagnostici e trattamenti efficaci.

Le prime 5 raccomandazioni sono state adottate dalla LG "Gravidanza fisiologica" (SNLG-ISS 2011).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di offrire alle donne in gravidanza lo *screening* dell'anemia. Gli esami devono essere effettuati precocemente al primo appuntamento; successivamente devono essere ripetuti a 28 settimane, per disporre di un tempo adeguato per il trattamento se necessario, e a 33-37 settimane.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di indagare i casi di livelli di emoglobina inferiore al normale per l'epoca di gravidanza (<11g/dl nel primo trimestre, e <10,5 g/dl oltre la 28esima settimana +0 giorni); in caso di anemia sideropenica la supplementazione di ferro per via orale è il trattamento di prima scelta.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del *panel*

Si raccomanda di assicurare il *counselling* e i *test* in grado di identificare le portatrici di emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) in epoca preconcezionale a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire informazioni e *screening* delle emoglobinopatie (anemia falciforme e talassemia) alla prima visita (idealmente entro 10 settimane) a tutte le donne che non li hanno ricevuti in precedenza.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire tempestivamente anche al *partner counselling* e *screening* se la donna è identificata come portatrice di una emoglobinopatia.

raccomandazione forte, con prove di qualità bassa

Si raccomanda di offrire a tutte le donne informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro con l'alimentazione e sui fattori che interferiscono con l'assorbimento del ferro.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del *panel*

Malattie Emorragiche Congenite (MEC)

Le Malattie Emorragiche Congenite (MEC) possono riguardare deficit dei fattori della coagulazione o difetti della funzione piastrinica o della fibrinolisi e costituiscono un noto fattore di rischio di EPP primaria e secondaria. I difetti di più frequente riscontro nelle donne sono la malattia di von Willebrand (VW) e la condizione di portatrice di emofilia A (*deficit* di fattore VIII) ed emofilia B (*deficit* di fattore IX); più rari sono il deficit di fattore VII, fibrinogeno, fattore II, fattore V, fattore V e VIII combinato, fattore X, fattore XI, fattore XIII (Palla 2015, Karanth 2015).

Il registro nazionale delle coagulopatie congenite dell'Istituto Superiore di Sanità, che raccoglie i dati relativi al 91% dei 55 Centri Emofilia presenti sul territorio nazionale, ha compreso nel 2013 1.316 donne affette da malattia di VW, 842 da altri difetti, 426

portatrici di emofilia A e 135 di emofilia B. Nella maggior parte dei casi, in Italia le pazienti affette da queste patologie sono seguite in centri specializzati.

La gravidanza comporta un aumento fisiologico della maggior parte dei fattori della coagulazione, più marcato nel terzo trimestre e a carico del fattore di VW, fattore VIII e fibrinogeno. In particolare, i livelli di fibrinogeno aumentano progressivamente, raggiungendo valori di 4-6 g/L, circa doppi rispetto a quelli ante partum. L'aumento è invece modesto o assente per i fattori II, V, IX ed è incostante per il fattore XI, mentre si ha una riduzione nei livelli plasmatici del fattore XIII. Le concentrazioni plasmatiche dei fattori tornano ai livelli precedenti la gravidanza entro 7-21 giorni dal parto.

Nelle donne con MEC i dati a disposizione mostrano una sostanziale imprevedibilità nelle variazioni dei fattori della coagulazione in gravidanza, anche se, in generale, il difetto persiste, specie nelle donne con deficit grave (Huq 2011, Dunkley 2009).

Interpretazione delle prove

Nelle donne affette, la terapia sostitutiva profilattica è indicata quando, in caso di procedure chirurgiche o invasive incluso il parto, i livelli degli specifici fattori della coagulazione risultano al di sotto di valori soglia (Palla 2015, Huq 2011, Kadir 2009). Per la profilassi sono utilizzati fattori concentrati derivati da plasma virus inattivato o ricombinanti, da preferire quando disponibili al plasma fresco o ai crioprecipitati per il minor rischio di trasmissione virale.

I dati disponibili in letteratura non permettono di fornire indicazioni precise per le donne in gravidanza e nel post partum sui tempi per il monitoraggio del livello dei fattori della coagulazione, sul dosaggio dei fattori concentrati da somministrare, sul livello ematico dei fattori della coagulazione da raggiungere con la terapia sostitutiva, e sul tempo di prosecuzione.

Altri farmaci disponibili per la profilassi, che presentano i vantaggi del basso costo e l'assenza di rischio di trasmissione virale, sono:

- la desmopressina acetato per la profilassi delle emorragie in caso di malattia di VW di tipo 1, casi selezionati di malattia di VW di tipo 2, nella emofilia A lieve-moderata e nei difetti della funzione piastrinica anche acquisiti. I dati per l'utilizzo in gravidanza sono ancora limitati, e provengono da piccoli studi e serie di casi (Trigg 2012, Karanth 2015);
- l'acido tranexamico, utilizzato per la prevenzione e il trattamento dell'EPP in donne sane, è utilizzabile come adiuvante anche nelle donne con emofilia o altri difetti dell'emostasi lievi (WFH 2012, Laffan 2014).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di controllare le concentrazioni ematiche dei fattori della coagulazione specifici nel terzo trimestre e possibilmente il giorno del ricovero per il parto nelle donne affette da malattie emorragiche congenite, per stabilire la necessità di profilassi in caso di livelli inferiori a quelli raccomandati.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di indirizzare per il parto le donne affette da malattie emorragiche congenite in centri con équipe multidisciplinare formata da ginecologo, anestesista e medico esperto in patologie della coagulazione e dotati di laboratorio, banca del sangue e disponibilità di concentrati dei fattori della coagulazione per il trattamento.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Prevenzione e trattamento della EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue

• Quesito 4 •

Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento della EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue?

La letteratura internazionale fornisce raccomandazioni per ridurre il rischio di mortalità e morbosità materna grave per EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue, spesso per ragioni religiose come i testimoni di Geova.

Una linea guida (RCOG 2015) sulla terapia trasfusionale in ostetricia, fornisce alcune raccomandazioni di buona pratica clinica relative a questa particolare popolazione ostetrica, fra le quali mettere in atto una gestione multidisciplinare coordinata da un clinico esperto già durante la gravidanza, informare la donna in modo esaustivo circa i rischi del rifiuto di trasfusioni e circa le prove sul maggior rischio di mortalità e grave morbosità materna, ottimizzare la concentrazione emoglobinica prima del parto e raccogliere informazioni sugli emocomponenti o gli emoderivati accettabili per la donna (RCOG 2015).

Una revisione australiana sull'argomento propone un algoritmo basato principalmente sul consenso fra esperti (Kidson-Gerber 2016), in base al quale le informazioni sull'orientamento della donna relativamente alle trasfusioni vanno raccolte alla prima visita prenatale. In caso di rifiuto di trasfusioni, dopo aver informato la donna dei rischi legati a questa scelta, la presa in carico deve essere orientata a massimizzare la concentrazione emoglobinica, stabilire un piano di cura per l'assistenza della gravidanza e del travaglio-parto, minimizzare le perdite ematiche, definire strategie esplicite per la gestione di un'eventuale EPP, che includano la stabilizzazione e l'utilizzo precoce di tecniche chirurgiche qualora indicato. Per raggiungere questi obiettivi è necessaria, fin dal periodo prenatale, una comunicazione tempestiva e chiara che coinvolga la donna, i suoi familiari e il *team* curante multidisciplinare che dovrebbe essere composto da ginecologo, ostetrica, anestesista ed ematologo. La donna deve essere informata sul fatto che l'impossibilità di somministrare prodotti del sangue può aumentare il suo rischio di morte e di disabilità in seguito ad emorragia massiva e che anche con cure prenatali ottimali e strategie terapeutiche alternative questo rischio rimane elevato. È importante che la cartella clinica della donna che rifiuta trasfusioni sia integrata da un elenco di tutti i prodotti del sangue

e degli interventi che sono per lei accettabili e da informazioni relative al piano di assistenza concordato. Il colloquio deve riguardare anche le misure terapeutiche che possono risultare necessarie in caso di EPP, inclusa l'isterectomia. Il centro clinico prescelto per il parto deve essere in grado di fornire il livello di cure adeguato a fronteggiare un'emorragia massiva. Dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio per EPP, è opportuno che le donne ad alto rischio siano indirizzate verso centri ostetrici di terzo livello, e siano eventualmente considerate anche le tecniche di emorecupero.

Le cause di anemia devono essere minimizzate: l'emoglobina, la ferritina, i folati e la vitamina B12 devono essere monitorati con regolarità dalla prima visita e le eventuali carenze trattate energicamente. La revisione australiana consiglia la somministrazione di ferro (100-200 mg di ferro elementare al giorno) e folati (0,5 mg al giorno) con l'obiettivo di mantenere la ferritinemia a 100 µg/L. Le perdite ematiche iatrogene prenatali devono essere ridotte al minimo, ed eventuali farmaci antiaggreganti e anticoagulanti assunti dalla donna dovrebbero essere sospesi per tempo prima del parto. È consigliato il trattamento profilattico con uterotonici nel terzo stadio del travaglio.

In caso di EPP, poiché il trasporto di ossigeno, la gittata cardiaca e l'emostasi non possono essere sostenuti con prodotti del sangue, il ginecologo, l'anestesista e l'ematologo devono consultarsi precocemente sull'opportunità di intervenire chirurgicamente, anche prevedendo una più rapida progressione all'intervento di livello successivo previsto dal protocollo locale per la gestione dell'EPP.

È importante tenere presente che, se quasi tutti i testimoni di Geova rifiutano trasfusioni di sangue (inclusa la donazione autologa preoperatoria) e di emocomponenti, molti accettano la trasfusione di emoderivati (come soluzioni di albumina, crioprecipitato, fattori della coagulazione, immunoglobuline) e le tecniche di recupero intraoperatorio del sangue; anche i prodotti ricombinanti e gli agenti farmacologici come l'acido tranexamico sono in genere accettati (Kidson-Gerber 2015, Gyamfi 2007). Tali scelte individuali potrebbero fare una grande differenza nella gestione clinica in caso di emorragia ostetrica massiva, pertanto le esatte opzioni terapeutiche delle quali si dispone per ciascuna paziente, e le possibili alternative alla trasfusione di emocomponenti, devono essere discusse precocemente nel corso della gravidanza tra il clinico e la paziente. Ogni ospedale che si occupa della cura dei testimoni di Geova dovrebbe inoltre disporre di un protocollo per la gestione ostetrica, e in particolare per l'EPP (Van Wolfswinkel 2008).

Fra le risorse prontamente consultabili per la messa a punto di un elenco individualizzato delle opzioni terapeutiche accettabili, segnaliamo il sito del *Joint United Kingdom Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee*, che contiene una pagina dedicata al trattamento dei pazienti che rifiutano trasfusioni: JPAC, <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/12-management-of-patients-who-do-not-accept-transfusion/12-2-jehovah-s-witnesses-and-blood-transfusion>.

Interpretazione delle prove

Le donne che rifiutano trasfusioni hanno un maggiore rischio di mortalità e morbosità materna grave per EPP. Non sono disponibili prove di buona qualità sulla prevenzione e

il trattamento dell'EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni e pertanto non è possibile formulare raccomandazioni su interventi *ad hoc* da attuare in questa particolare popolazione ostetrica.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di raccogliere informazioni sull'orientamento della donna per quanto riguarda l'accettazione di trasfusioni e di tecniche di recupero intraoperatorio del sangue in occasione della prima visita prenatale.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di offrire alla donna che rifiuta trasfusioni l'opportunità di discutere il consenso con un clinico esperto, il quale deve informarla in modo completo sui rischi che questo rifiuto comporta, sulle prove di maggiore mortalità e morbosità materna indirizzandola a strutture sanitarie di livello appropriato.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di ottimizzare prima del parto la concentrazione emoglobinica nelle donne che rifiutano trasfusioni.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di inserire un elenco di tutti gli emoderivati accettabili per la paziente nella cartella clinica della donna che rifiuta trasfusioni.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di considerare precocemente l'utilizzo di farmaci e procedure meccaniche e chirurgiche per evitare il ricorso a trasfusioni di emocomponenti nelle donne che rifiutano trasfusioni.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Ridurre la perdita ematica nel parto vaginale

• Quesito 5 •

Quali interventi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di EPP (>500 ml) in donne che partoriscono per via vaginale?

Il trattamento attivo del terzo stadio

La profilassi maggiormente efficace dell'EPP nel parto vaginale è stata a lungo identificata con il trattamento attivo del terzo stadio.

Il trattamento attivo, rappresentato dalla somministrazione contestuale di tre distinti interventi (iniezione di uterotonici, clampaggio immediato del funicolo e trazione

controllata del cordone ombelicale), è risultato associato a una riduzione del rischio di EPP >1.000 ml (RR: 0,34, IC 95%: 0,14-0,87) clinicamente rilevante (Begley 2015). Successivamente è stato analizzato il contributo intrinseco di ciascuno dei tre interventi compresi nel trattamento attivo. Sulla base di nuove conoscenze, l'intervento per la prevenzione dell'EPP con il miglior rapporto beneficio/danno risulta attualmente essere: la somministrazione di 10 UI di ossitocina per via intramuscolare (IM) dopo l'espulsione della spalla anteriore; la trazione controllata del cordone ombelicale viene considerata opzionale; il taglio immediato del cordone ombelicale risulta invece controindicato per motivi diversi dalla prevenzione dell'EPP.

Interpretazione delle prove

Per la valutazione di efficacia e sicurezza dei trattamenti disponibili per la prevenzione dell'EPP sono state selezionate 10 revisioni sistematiche di RCT e 12 RCT non inclusi in revisioni sistematiche.

RCT di qualità diversa (Tuncalp 2012, Chaudhuri 2012, Badejoko 2012, Westhoff 2013, Al-Sawaf 2013, Tewatia 2014, Atukunda 2014, Rajaei 2014, Priya 2015, Musa 2015, Uncu 2015) indicano che l'ossitocina, IM o endovena (EV), offre benefici rispetto al non intervento, o alla somministrazione di altri uterotonici, come alcaloidi dell'ergot o misoprostolo, e che l'ossitocina EV, ma non IM, *versus* nessun trattamento, è efficace nel ridurre il ricorso a uterotonici addizionali.

RCT di qualità diversa (Du 2014, Hofmeyer 2015) indicano che la trazione controllata del cordone, *versus* la mancata trazione controllata del cordone, in associazione a ossitocina, non riduce la perdita ematica ≥ 500 o ≥ 1.000 ml e riduce il ricorso a uterotonici addizionali.

RCT di qualità diversa hanno confrontato carbetocina con ossitocina in infusione endovenosa (Boucher 2004) e carbetocina con sintometrina, senza rilevare differenze nel rischio di EPP (≥ 500 ml), EPP grave (≥ 1.000 ml), ricorso a ulteriori uterotonici, emotrasfusione. Fra le donne trattate con carbetocina sono stati osservati più frequentemente nausea, vomito, sudorazione, tremori, conati di vomito e ipertensione (Jin 2016).

RCT di qualità bassa indicano che il taglio tardivo del cordone, con il conseguente aumento di volume plasmatico circolante, nei nati pretermine riduce i rischi di emotrasfusione, di emorragia intraventricolare (IVH) e di NEC, enterocolite necrotizzante (Rabe 2012), e nei nati a termine aumenta il ferro di deposito (McDonald 2013, NICE 2014).

RCT di qualità moderata (Hofmeyer 2013) indicano che il massaggio uterino, associato a ossitocina, prima, dopo o indifferentemente dall'espulsione della placenta, non riduce il rischio di EPP. Il ricorso al massaggio uterino dopo l'espulsione della placenta risulta in grado di ridurre l'utilizzo di uterotonici addizionali e la perdita ematica media. Non sono disponibili informazioni sul disagio materno.

Una revisione sistematica (Abedi 2016) ha valutato l'effetto dell'allattamento al seno e della stimolazione del capezzolo sull'incidenza di EPP nel terzo stadio del travaglio. Sono stati inclusi e analizzati i dati di 2 RCT (n=4.472) rispetto ai 4 identificati; nessuno include tra gli esiti l'EPP grave (>1.000 ml).

Un RCT di qualità bassa indica che la stimolazione del capezzolo attraverso la suzione

versus nessun trattamento non riduce: le morti materne, l'incidenza di EPP definita come perdita ematica >500 ml, la perdita ematica nel terzo stadio e la frequenza di placenta ritenuta. Le prove disponibili non sono quindi sufficienti per valutare, nel terzo stadio del travaglio, l'effetto della stimolazione del capezzolo sulla riduzione dell'EPP, e non consentono di raccomandare lo “*skin to skin*” e l'attaccamento precoce al seno durante il terzo stadio al fine di prevenire l'EPP. Queste pratiche continuano a essere fortemente raccomandate, ma per esiti che esulano da questa LG. Poiché non disponiamo di prove di efficacia del massaggio uterino nel ridurre il rischio di EPP (Hofmeyr 2013) e la manovra può risultare molto dolorosa per la donna, questo intervento va riservato al trattamento dell'atonia uterina ed è descritto nella sezione corrispondente (pag. 75).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di spiegare alla donna prima del parto le diverse opzioni per la gestione del terzo stadio e di consigliarle la somministrazione di ossitocina perché associata a un rischio ridotto di emorragia del post partum.

raccomandazione forte, prove di qualità moderata o bassa

Si raccomanda di somministrare 10 UI IM dopo l'espulsione della spalla anteriore o immediatamente dopo l'espulsione del feto, prima di clampare e tagliare il funicolo per la profilassi della emorragia del post partum.

raccomandazione forte, prove di qualità moderata o bassa

Si raccomanda in donne a rischio aumentato di emorragia del post partum la somministrazione di 10 UI IM dopo l'espulsione della spalla anteriore o immediatamente dopo l'espulsione del feto prima di clampare e tagliare il funicolo, seguita da un'infusione lenta di 8-10 UI/ora in soluzione isotonica per 2-4 ore.

raccomandazione debole, prove di bassa qualità

Si raccomanda nel caso una donna a basso rischio chieda un approccio fisiologico senza ossitocina, di informarla dettagliatamente dei benefici associati al trattamento. Se la donna, dopo avere ricevuto queste informazioni, conferma la personale valutazione del rapporto beneficio/danno favorevole all'approccio fisiologico, si raccomanda di assecondarla in questa scelta documentando in cartella l'assistenza concordata.

raccomandazione forte, prove di qualità moderata o bassa

Si raccomanda, in assenza di segni di compromissione fetale di non clampare il cordone ombelicale prima che siano trascorsi 1-3 minuti dalla espulsione del feto, attendendo, se la donna lo desidera, fino alla fine delle pulsazioni del funicolo.

raccomandazione forte, prove di qualità elevata o moderata

Si raccomanda di esercitare un'eventuale trazione controllata del funicolo solo dopo la somministrazione di ossitocina, il clampaggio del cordone ombelicale e il riconoscimento di segni di distacco placentare.

raccomandazione debole, prove di qualità moderata

Si raccomanda di non somministrare di routine ossitocina in infusione per via ombelicale né prostaglandine.

raccomandazione forte, prove di qualità moderata

Si raccomanda di porre diagnosi di terzo stadio del travaglio prolungato trascorsi 30 minuti dalla nascita se è stata somministrata ossitocina, o trascorsi 60 minuti nell'approccio fisiologico.

raccomandazione debole, prove di qualità bassa

RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA

Si raccomanda di condurre studi clinici controllati randomizzati con l'obiettivo di quantificare la dose minima efficace di ossitocina per la prevenzione di EPP.

Si raccomanda di condurre studi clinici controllati randomizzati con l'obiettivo di valutare benefici e danni dell'ossitocina per via intramuscolare *versus* via endovenosa per la prevenzione di EPP.

Si raccomanda di condurre studi clinici controllati randomizzati con l'obiettivo di valutare benefici e danni materni e neonatali del taglio del cordone ombelicale >5 minuti *versus* 1-3 minuti nei nati a termine, e >2 minuti *versus* <30 secondi nei nati a età gestazionale <32 settimane.

Si raccomanda di condurre studi clinici controllati randomizzati con l'obiettivo di valutare benefici e danni della suzione e della stimolazione del capezzolo *versus* somministrazione di ossitocina per la prevenzione dell'EPP.

Ridurre la perdita ematica nel taglio cesareo

• Quesito 6 •

Quali interventi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di EPP (>1.000 ml) in donne che hanno partorito mediante taglio cesareo?

In occasione di un intervento di taglio cesareo, per la prevenzione dell'emorragia del post partum sono stati utilizzati diversi farmaci, principalmente ossitocina, ergometrina e una combinazione dei due farmaci. Più recentemente sono stati valutati anche la carbocina, il misoprostolo e l'acido tranexamico.

Interpretazione delle prove

Ossitocina

L'ossitocina è il farmaco di prima scelta per la prevenzione di EPP in donne con taglio cesareo (Dyer 2011). Le prove contenute nella LG WHO (2012) sono in parte

estrapolate da studi che hanno valutato l'uso dell'ossitocina nei parti vaginali. L'ossitocina ha un effetto vasodilatatore e induce una diminuzione transitoria della pressione arteriosa che, in circostanze normali, è compensato da una tachicardia riflessa e da un aumento della gittata cardiaca. In alcuni casi all'iniezione ossitocica può conseguire una grave ipotensione con compromissione della funzione cardiaca.

Una revisione sistematica di 6 RCT e un quasi-RCT (Stephens 2012) hanno concluso che l'ossitocina risulta efficace anche per dosaggi più contenuti rispetto a quelli convenzionali di 10 UI o 5 UI; questi dosaggi inferiori sono potenzialmente associati a un rischio ridotto di compromissione emodinamica o nausea materna. In donne con taglio cesareo elettivo, la somministrazione endovenosa in bolo, dopo il parto, di 5 UI di ossitocina, più la successiva infusione lenta (4 ore) di una dose variabile da 30 a 40 UI di ossitocina, è risultata associata a una riduzione del ricorso a uterotonici addizionali e, in un RCT, della frequenza di perdite ematiche >1.000 ml. Nella LG NICE (2012) sono compresi 2 RCT che hanno valutato l'ossitocina nella prevenzione di EPP. Nel primo, un bolo endovenoso di ossitocina di 5 UI, confrontato con una iniezione intramiometriale di 20 UI, è risultato associato a minore frequenza di ipotensione (Dennehy 1998). Nel secondo, sono state confrontate concentrazioni diverse di infusione ossitocica (20 UI/L *versus* 160 UI/L). Nel gruppo con la concentrazione inferiore è stata osservato un maggior ricorso a uterotonici supplementari, senza differenze nell'incidenza di ipotensione tra i due gruppi (Munn 2001). Nella revisione sistematica di revisioni sistematiche e RCT, condotta per questa LG, sono stati identificati 3 RCT pubblicati successivamente alla LG NICE (2012), che hanno considerato la prevenzione di EPP nel taglio cesareo elettivo. In sintesi, la somministrazione endovenosa in bolo, dopo il parto, di 5 UI di ossitocina, più la successiva infusione lenta (4 ore) di una dose variabile da 30 a 40 UI di ossitocina, è risultata associata a una riduzione della perdita ematica >1.000 ml, del ricorso a uterotonici addizionali in uno studio (Güngördük 2010), e a una riduzione del solo ricorso a uterotonici addizionali in un altro studio (Sheehan 2011). L'associazione di 5 UI di ossitocina in bolo endovena più 20 UI di ossitocina in infusione endovenosa non è invece risultata efficace nel ridurre la perdita ematica e il ricorso a uterotonici addizionali nel terzo RCT (Mockler 2015).

Il NICE (2011) e il RCOG (2011) raccomandano la somministrazione di ossitocina 5 UI per iniezione endovenosa lenta per la profilassi di EPP nel taglio cesareo.

Carbetocina

La **carbetocina**, rispetto all'ossitocina, nelle donne che hanno partorito con taglio cesareo, in due revisioni sistematiche che hanno incluso i medesimi 4 RCT, è risultata associata a una riduzione del ricorso a ulteriori uterotonici, ma non è risultata più efficace dell'ossitocina nel prevenire l'EPP di diversa gravità (>500 ml e >1.000 ml), la perdita ematica media stimata ed eventi avversi, e ha mostrato effetti indesiderati analoghi, per tipo e frequenza, all'ossitocina (Su 2012, Jin 2016).

Per questa LG sono stati identificati quattro studi clinici controllati randomizzati, pubblicati successivamente e non inclusi nelle revisioni sistematiche di Su (2012) e Jin

(2016). In nullipare con IMC >30 kg/m² e taglio cesareo d'emergenza uno studio ha osservato, nel gruppo carbetocina rispetto al gruppo ossitocina: riduzione della frequenza di EPP >1.000 ml; livelli superiori di emoglobina post partum; riduzione del ricorso a uterotonici addizionali; riduzione della perdita ematica media stimata; riduzione del ricorso a emotrasfusione; riduzione della frequenza di nausea, vomito e sudorazione; incremento dei casi di febbre (El Behery 2016). In un altro RCT, nel taglio cesareo d'emergenza, carbetocina rispetto all'ossitocina, la carbetocina ha mostrato di ridurre il ricorso a uterotonici addizionali, senza differenze nella perdita ematica media (EPP ≥ 1.000 ml ed emotrasfusioni) (Razali 2016). Un RCT ha osservato minore dolore medio postoperatorio nel gruppo carbetocina rispetto al gruppo ossitocina, nel giorno dell'intervento e fino al terzo giorno dopo il taglio cesareo (De Bonis 2012). Un RCT (Moertl 2011), che ha valutato gli effetti emodinamici di carbetocina 100 µg *versus* ossitocina 5 UI in donne sottoposte a taglio cesareo, non ha osservato differenze statisticamente significative nella frequenza cardiaca materna, pressione sistolica e diastolica, concludendo per un profilo di sicurezza simile per entrambi i farmaci.

Misoprostolo

Il **misoprostolo** è stato valutato in due diverse revisioni sistematiche di RCT. La prima (Conde-Agudelo 2013) ha incluso 17 RCT e non ha rilevato differenze significative nella frequenza di emorragia intra o post operatoria fra misoprostolo orale o sublinguale e ossitocina. Il misoprostolo rettale *versus* ossitocina è risultato associato a una riduzione della perdita ematica >500 ml. L'uso combinato di misoprostolo e ossitocina, confrontato con la sola ossitocina, è risultato associato a un decremento statisticamente significativo del ricorso a uterotonici addizionali, senza differenze statisticamente significative nella frequenza di perdite ematiche >500 ml o >1.000 ml. Il rischio di effetti collaterali avversi, nel loro complesso, è risultato aumentato nelle donne che hanno ricevuto misoprostolo, da solo o in associazione con ossitocina, rispetto al rischio nelle donne che hanno ricevuto solo ossitocina.

Il confronto di misoprostolo da solo *versus* ossitocina, nella prevenzione dell'EPP nel taglio cesareo, era stato considerato in una precedente revisione sistematica (Hua 2013) che ha incluso 7 RCT, sei dei quali compresi in Conde-Agudelo (2013). Il misoprostolo era stato somministrato per via orale in 3 studi, sublinguale in 3 studi, rettale in uno. L'analisi non ha rilevato differenze nei livelli di Hb, nel ricorso a uterotonici addizionali ed emotrasfusioni, e ha osservato una maggiore frequenza di brividi/febbre postoperatoria nel gruppo misoprostolo.

Studi pubblicati successivamente a Hua (2013) e Conde-Agudelo (2013), identificati attraverso la revisione sistematica condotta per questa LG, hanno confrontato, in popolazioni miste, misoprostolo 400 µg sublinguale *versus* placebo (Chaudhuri 2015) e misoprostolo 400-600 µg per via rettale *versus* ossitocina (Adanikin 2012, Fazel 2013, Chaudhuri 2014), senza osservare differenze clinicamente rilevanti negli esiti considerati. Un RCT (Ugwu 2014) ha confrontato il misoprostolo 400 µg sublinguale + ossitocina 20 UI in 100 ml *versus* ossitocina 20 UI in 100 ml e ha rilevato una riduzione del ricorso

a uterotonici addizionali nel gruppo misoprostolo, senza altre differenze clinicamente rilevanti. In tutti gli studi gli esiti avversi, in particolare febbre e brividi, sono risultati più frequenti nel gruppo misoprostolo.

In conclusione, il misoprostolo, nelle diverse vie e ai diversi dosaggi, non si è dimostrato superiore all'ossitocina nel prevenire EPP, ma ha presentato un rischio aumentato di effetti collaterali avversi.

Acido tranexamico

L'**acido tranexamico**, associato alla profilassi ossitocica *standard*, confrontato con placebo o nessun trattamento in 3 diverse revisioni sistematiche (Wang 2015, Novikova 2015, Simonazzi 2016), si è mostrato efficace nel ridurre la perdita ematica (>400 ml, >500 ml e >1.000 ml) e il ricorso a uterotonici addizionali, quando somministrato prima dell'incisione cutanea nel taglio cesareo, senza differenze nell'incidenza di eventi tromboembolici, né casi di grave morbosità o reazioni avverse da farmaci. Tutte le 3 revisioni sistematiche rilevano la carenza critica di informazioni sulla sicurezza dell'acido tranexamico. Un RCT non incluso nelle revisioni sistematiche precedentemente considerate (Maged 2015) ha confrontato 1 g (10 ml) di acido tranexamico somministrato 15 minuti prima della incisione cutanea *versus* placebo dopo il parto. Tutte le donne hanno ricevuto 5 UI di ossitocina in bolo endovenoso, 1 ml (0,2 mg) di ergometrina per via intramuscolare e 20 UI di ossitocina in 500 ml in infusione. Non è stata stimata la dimensione dell'effetto. Nel gruppo intervento sono stati osservati, fra altri esiti: una riduzione della perdita ematica stimata 500-1.000 ml; una riduzione della perdita ematica complessiva; una riduzione del ricorso a uterotonici. Non ci sono state segnalazioni di eventi tromboembolici fino a 4 settimane dopo l'intervento. Gli effetti neonatali, a breve e lungo termine, dell'acido tranexamico non sono stati indagati.

Successivamente alla conclusione della revisione aperta è stata pubblicata una revisione sistematica (Ker 2016) che ha incluso 26 *trial* (n=4.191) di confronto dell'acido tranexamico *versus* nessun trattamento o placebo in parti vaginali o tagli cesarei. Sulla base dei risultati della revisione, gli autori esprimono la preoccupazione che le decisioni relative al trattamento con acido tranexamico siano basate su prove di efficacia inattendibili e temono possano mettere a rischio la salute delle donne. Le tre revisioni sistematiche (Wang 2015, Novikova 2015, Simonazzi 2016) comprese in questa linea guida hanno complessivamente selezionato e incluso 10 dei 22 studi che, in Ker (2016), hanno valutato l'acido tranexamico nel taglio cesareo. Quei 10 studi selezionati sono descritti nella nuova revisione (Ker 2016) come quelli di migliori qualità per minori incongruenze e *bias*, tuttavia – sulla base di queste considerazioni e in accordo con le osservazioni di alcuni revisori della linea guida – si è deciso di non formulare alcuna raccomandazione relativamente all'impiego dell'acido tranexamico nella profilassi dell'EPP in caso di TC.

Procedure assistenziali

Una revisione sistematica ha mostrato che, nel taglio cesareo, la trazione controllata

del cordone, rispetto alla rimozione manuale della placenta, è associata a una minore perdita ematica (Anorlu 2008).

Non sono state prodotte prove di efficacia e sicurezza del massaggio uterino dopo il distacco placentare nel taglio cesareo.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda l'ossitocina come farmaco di prima scelta per la prevenzione dell'EPP nel taglio cesareo.

raccomandazione forte, prove di moderata qualità perché indirette

Si raccomanda in donne a basso rischio di emorragia post partum dopo taglio cesareo una dose di 3-5 UI di ossitocina in bolo endovenoso lento (non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare), seguita da un'infusione lenta di 8-10 UI/ora in soluzione isotonica per 2-4 ore.

raccomandazione debole, prove di bassa qualità

Si raccomanda la trazione controllata del cordone per la rimozione della placenta nel taglio cesareo.

raccomandazione forte, prove di moderata qualità

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

Si raccomanda di condurre RCT comparativi di efficacia e sicurezza dei diversi farmaci utilizzati nella prevenzione dell'EPP dopo il taglio cesareo.

Bibliografia

Abdel-Aleem H, Aboelnasr MF, Jayousi TM et al. Indwelling bladder catheterisation as part of intraoperative and postoperative care for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:CD010322.

Abedi P, Jahanfar S, Namvar F et al. Breastfeeding or nipple stimulation for reducing postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1:CD010845.

Adanikin AI, Orji EO, Fasubaa OB et al. The effect of post-caesarean rectal misoprostol on intestinal motility. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 119(2):159-62.

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Patient Safety and Quality Improvement. Com-

mittee opinion no. 590: preparing for clinical emergencies in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 2014; 123(3):722-5.

ACOG II. American College of Obstetricians and Gynecologists District II. Safe Motherhood Initiative. Maternal Early Warning Systems. 2014.
<http://www.acog.org/-/media/Districts/District-II/PDFs/SMI/v2/ORMEWS.pdf>

ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Postpartum hemorrhage. ACOG Practice Bulletin no 76. *J Obstet Gynaecol* 2006; 108:1039-47.

AHCDO. Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Guidelines for management of pregnancy and delivery in

women who are either carriers or patients with bleeding disorders. Victoria: AHCCO, 2007.

Alam A, Choi S. Prophylactic use of tranexamic acid for postpartum bleeding outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Transfus Med Rev* 2015; 29(4):231-41.

Al-Kadiri H, Dahlawi H, Al Airan M et al. Effect of education and clinical assessment on the accuracy of post partum blood loss estimation. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14:110.

Al-Sawaf A, El-Mazny A, Shohayeb A. A randomised controlled trial of sublingual misoprostol and intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33(3):277-9.

Andersson O, Hellström-Westas L, Andersson D et al. Effects of delayed compared with early umbilical cord clamping on maternal postpartum hemorrhage and cord blood gas sampling: a randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(5):567-74.

Anorlu RI, Maholwana B, Hofmeyr GJ. Methods of delivering the placenta at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3:CD004737.

Atukunda EC, Siedner MJ, Obua C et al. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in Uganda: a double-blind randomized non-inferiority trial. *PLoS Med* 2014; 11: e1001752.

Babinski A, Kerenyi T, Torok O et al. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(3):669-74.

Badejoko OO, Ijarotimi AO, Awowole IO et al. Adjunctive rectal misoprostol versus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage in women at risk: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38:1294-301.

Bais JMJ, Eskes M, Pel M et al. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 ml) and severe (> or = 1.000 ml) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 15(2):166-72.

Barroso F, Allard S, Kahan BC et al. Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multi-centre study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159(1):99-105.

Begley CM, Gyte GML, Devane D et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 3:CD007412.

Blomberg M. Maternal obesity and risk of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011; 118(3):561-8.

Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF et al. Comparison of carbocetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2004; 26:481-8.

Briley A. Reporting errors, incidence and risk factors for postpartum haemorrhage and progression to severe PPH: a prospective observational study. *BJOG* 2014; 121(7):876-88.

Bugg GJ, Atwal GS, Maresh M. Grandmultiparae in a modern setting. *BJOG* 2002; 109(3):249-53.

Candio F, Hofmeyr GJ. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy: RHL commentary. The WHO Reproductive Health Library. Geneva: World Health Organization, 2007.

Cannon CM, Braxton CC, Kling-Smith M et al. Utility of the shock index in predicting mortality in traumatically injured patients. *J Trauma* 2009; 67(6):1426-30.

Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118(Suppl 1):1-203.

Cantwell R eds. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer (2003-2005), the seventh confidential enquiry into maternal deaths in the United Kingdom. London: Confidential Enquiry into Maternal and Child Health, 2007.

Carle C, Alexander P, Columb M et al. Design and internal validation of an obstetric early warning score: secondary analysis of the intensive care national audit and research centre case mix programme database. *Anaesthesia* 2013; 68:354-67.

Chang A, Larkin P, Esler EJ et al. The obstetric performance of the grand multipara. *Med J Aust* 1977; 1(10):330-2.

Chaudhuri P, Biswas J, Mandal A. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in low-risk women. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116:138-42.

Chaudhuri P, Majumdar A. Sublingual misoprostol as an adjunct to oxytocin during cesarean delivery in women at risk of postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 128:48-52.

Chaudhuri P, Mandi S, Mazumdar A. Rectally administered misoprostol as an alternative to intravenous oxytocin infusion for preventing post-partum hemorrhage after cesarean delivery. *J Obstet Gynaeco Res* 2014; 40:2023-30.

Cheng YW, Hopkins LM, Caughey AB. How long is too long: does a prolonged second stage of labor in nulliparous women affect maternal and neonatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(3):933-8.

Chichakli LO, Atrash HK, MacKay AP, et al. Pregnancy-related mortality in the United States due to hemorrhage: 1979-1992. *Obstet Gynecol* 1999; 94(5):721-5.

Chou LT, Da AL, Murizah MZ, Rushdan MMN et al. A randomised controlled trial on low dose versus high dose oxytocin infusion in prevention of uterine atony at caesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:44-5.

- Cohen WR. Influence of the duration of second stage labor on perinatal outcome and puerperal morbidity. *Obstet Gynecol* 1977; 49(3):266-9.
- Colombatti R, Dalla Pozza LV, Mazzucato M et al. Hospitalization of children with sickle cell disease in a region with increasing immigration rates. *Haematologica* 2008; 93:463-4.
- Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991; 77(1):77-82.
- Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991; 77(1):69-76.
- Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A et al. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:40.e1-40.e17.
- D'Antonio F, Iacovella C, Bhide A. Prenatal identification of invasive placenta using ultrasound: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:509-17.
- De Bonis M, Torricelli M, Leoni L et al. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(6):732-5.
- Dennehy KC, Rosaeg OP, Cicutti NJ et al. Oxytocin injection after caesarean delivery: intravenous or intramyometrial? *Can J Anaesth* 1998; 45(7):635-9.
- Drukker L, Hants Y, Farkash R et al. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes. *Transfusion* 2015; 55(12):2799-806.
- Du Y, Ye M, Zheng F. Active management of the third stage of labor with and without controlled cord traction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(7):626-33.
- Dunkley SM, Russell SJ, Rowell JA et al. Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. A consensus statement on the management of pregnancy and delivery in women who are carriers of or have bleeding disorders. *Med J Aust* 2009; 191(8):460-3.
- Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24:255-61.
- El Behery MM, El Sayed GA, El Hameed AAA et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:1257-60.
- Elenis, E. Adverse obstetrical and neonatal outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation. *Hum Reprod* 2015; 30 (Suppl. 1):i302-i303.
- Fazel MR, Mansoure SN, Esmaeil FN. A comparison of rectal misoprostol and intravenous oxytocin on hemorrhage and homeostatic changes during cesarean section. *Middle East J Anaesthesiol* 2013; 22:41-6.
- Ford JB. Peripartum antidepressant use is associated with an increased risk of postpartum haemorrhage. *Evid Based Med* 2014; 19(2):79.
- Friedman AM. Maternal Early Warning Systems. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42(2):289-98.
- Gilbert L, Porter W, Brown VA. Postpartum haemorrhage - a continuing problem. *BJOG* 1987; 94(1):67-71.
- Giordano PC, Cornelis L, Harteveld CL et al. Genetic epidemiology and preventive healthcare in multiethnic societies: the hemoglobinopathies. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11:6136-46.
- Goswami U, Sarangi S, Gupta S et al. Comparative evaluation of two doses of tranexamic acid used prophylactically in anemic parturients for lower segment cesarean section: a double-blind randomized case control prospective trial. *Saudi J Anaesth* 2013; 7:427-31.
- Guirgis RR, Clark AD, Hogston P et al. The effects of smoking on labour after uncomplicated pregnancy: A comparison between the progress and outcome of labour in 400 smokers and 400 matched non-smokers. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17(2):149-52.
- Güngördük K, Ascioglu O, Celikkol O et al. Use of additional oxytocin to reduce blood loss at elective caesarean section: a randomised control trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50:36-9.
- Gyamfi C, Berkowitz RL. Management of pregnancy in a Jehovah's Witness. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(3):357-65.
- Hall MH, Halliwell R, Carr-Hill R. Concomitant and repeated happenings of complications of the third stage of labour. *BJOG* 1985; 92(7):732-8.
- Healy DL, Breheny S, Halliday J et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod* 2010; 25(1):265-74.
- Henry A, Birch M-R, Sullivan EA et al. Primary postpartum haemorrhage in an Australian tertiary hospital: A case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45(3):233-6.
- Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD006431.
- Hofmeyr GJ, Mshweshwe NT, Gülmezoglu AM. Controlled cord traction for the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD008020.
- Hua J, Chen G, Xing F et al. Effect of misoprostol versus oxyto-

cin during caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120:531-40.

Humphrey MD. Is grand multiparity an independent predictor of pregnancy risk? A retrospective observational study. *Med J Aust* 2003; 179(6):294-6.

Huq FY et al. Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* 2011; 17:S20-30.

Irvine LM, Otiqbah C, Crawford A et al. Grand multiparity - An obstetric problem in Great Britain in the 90s? *J Obstet Gynaecol* 1996;16(4):217-23.

Isaacs RA, Wee MY, Bick DE et al., members of the Modified Obstetric Early Warning Systems Research Group. A national survey of obstetric early warning systems in the United Kingdom: five years on. *Anaesthesia* 2014; 69(7):687-92.

James AH. Diagnosis and management of women with bleeding disorders - international guidelines and consensus from an international expert panel. *Haemophilia* 2011; 17Suppl1:3-5.

James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:12.e1-8.

James AH, Konkle BA, Kouides P et al. Postpartum von Willebrand factor levels in women with and without von Willebrand disease and implications for prophylaxis. *Haemophilia* 2015; 21:81-7.

Janni W, Schiessl B, Peschers U et al. The prognostic impact of a prolonged second stage of labor on maternal and fetal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81(3):214-21.

Jin B, Du Y, Zhang F et al. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29:400-7.

Jolly M, Sebire N, Harris J et al. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 2000; 15(11):2433-7.

Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: A study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 111(1):9-14.

JPAC Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee. Jehovah's Witnesses and blood transfusion. <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-handbook/12-management-of-patients-who-do-not-accept-transfusion/12-2-jehovah-s-witnesses-and-blood-transfusion>

Kadir RA, James AH. Reproductive health in women with bleeding disorders. *World Federation of Hemophilia. Treatment of Hemophilia* 2009; 48:1-13.

Karanth L, Barua A, Kanagasabai S et al. Desmopressin acetate (DDAVP) for preventing and treating acute bleeds during pregnancy in women with congenital bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 9:CD009824.

Ker K, Shakur H, Roberts I. Does tranexamic acid prevent postpartum haemorrhage? A systematic review of randomised controlled trials. *BJOG* 2016; 123(11):1745-52.

Kidson-Gerber G, Kerridge I, Farmer S et al. Caring for pregnant women for whom transfusion is not an option. A national review to assist in patient care. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56(2):127-36.

Baumann Kreuziger LM, Morton CT, Reading MT et al. Is prophylaxis required for delivery in women with factor VII deficiency? *Haemophilia* 2013; 19(6):827-32.

Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2014; 167:453-65.

Lao TT, Sahota DS, Cheng YK et al. Advanced maternal age and postpartum hemorrhage - risk factor or red herring? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(3):243-6.

Lavoie A, McCarthy RJ, Wong CA. The ED90 of prophylactic oxytocin infusion after delivery of the placenta during cesarean delivery in laboring compared with nonlaboring women: an up-down sequential allocation dose-response study. *Anesth Analg* 2015;121(1):159-64.

Le Bas A, Chandraran E, Addei A et al. Use of the "obstetric shock index" as an adjunct in identifying significant blood loss in patients with massive postpartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2014; 24:253-55.

Leduc D, Senikas V, Lalonde A. SOGC Clinical Practice Guideline: no 235, Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynecol Canada* 2009; 31:980-93.

Lee CA, Chi C, Pavord SR et al. The obstetric and gynaecological management of women with inherited bleeding disorders - review with guidelines produced by a taskforce of UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Haemophilia* 2006; 12:301-6.

Lewis G (ed) . The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH, 2007.

Lindqvist PG. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy increases the risk of postpartum hemorrhage and anemia: a hospital-based cohort study. *J Thromb Haemost* 2014; 12(12):1.986-92.

Lupattelli A, Spigset O, Koren G et al. Risk of vaginal bleeding

- and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34(1):143-8.
- Magann EF, Evans S, Hutchinson M et al. Postpartum hemorrhage after vaginal birth: an analysis of risk factors. *South Med J* 2005; 98(4):419-22.
- Maged AM, Helal OM, Elsherbini MM et al. A randomized placebo-controlled trial of preoperative tranexamic acid among women undergoing elective cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131:265-8.
- Mannucci PM, Chediak J, Hanna W et al. Evidence-based recommendations on the treatment of von Willebrand disease in Italy. *Blood Transfus* 2009; 7:117-26.
- McDonald SJ, Middleton P, Dowswell T et al. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD004074.
- McEwan HP, Murdoch R. The oversized baby. A study of 169 cases. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1966; 73(5):734-41.
- Mehta S, Tran K, Stewart L, et al. Pregnancy outcomes in women greater than 45 years: a cohort control study in a multi-ethnic inner city population. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(5):1125-8.
- Mhyre JM, D'Oria R, Hameed AB et al. The maternal early warning criteria: a proposal from the national partnership for maternal safety. *Obstet Gynecol* 2014; 124:782-6.
- Mockler JC, Malkoutzis V, Davis-Tuck M et al. Oxytocin infusion at elective caesarean section: A double blind, randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health* 2015; 51S1:54.
- Moerti MG, Friedrich S, Kraschl J et al. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG* 2011; 118:1349-56.
- Mousa HA, Blum Mousa H, Abou El Senoun G et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (2):CD003249.
- Munn MB, Owen J, Vincent R et al. Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98(3):386-90.
- Musa AO, Ijaiya MA, Saidu R et al. Double-blind randomized controlled trial comparing misoprostol and oxytocin for management of the third stage of labor in a Nigerian hospital. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 129:227-30.
- Myles TD, Santolaya J. Maternal and neonatal outcomes in patients with a prolonged second stage of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1):52-8.
- NICE, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Caesarean section. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 132, London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.
- NICE, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. NICE Clinical Guideline 190, London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2014.
- Nichols WL, Hultin MB, James AH et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA)1. *Haemophilia* 2008; 14:171-232.
- Novikova N, Hofmeyr GJ, Cluver C. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6:CD007872.
- Ogueh O, Morin L, Usher RH et al. Obstetric implications of low-lying placentas diagnosed in the second trimester. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83(1):11-17.
- Oguz Orhan E, Dilbaz B, Aksakal SE et al. Prospective randomized trial of oxytocin administration for active management of the third stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 127:175-9.
- Ohkuchi A, Onagawa T, Usui R et al. Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. *J Perinat Med* 2003;31(3):209-15.
- Olesen AW, Westergaard JG, Olsen J. Perinatal and maternal complications related to postterm delivery: a national register-based study, 1978-1993. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1):222-7.
- Oteng-Ntim E, Meeks D, Seed PT et al. Adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with sickle cell disease: systematic review and meta-analysis. *Blood* 2015;125:3316-25.
- Palla R, Peyvandi F, Shapiro AD. Rare bleeding disorders: diagnosis and treatment. *Blood* 2015; 125:2052-61.
- Paterson CM, Saunders NS, Wadsworth J. The characteristics of the second stage of labour in 25,069 singleton deliveries in the North West Thames Health Region, 1988. *BJOG* 1992; 99(5):377-80.
- Priya GP, Veena P, Chaturvedula L et al. randomized controlled trial of sublingual misoprostol and intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292:1231-7.
- Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program. Primary postpartum haemorrhage. Queensland Government, 2012.
- Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L et al. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD003248.
- Rajaei M, Karimi S, Shahboodaghi Z et al. Safety and efficacy

- of misoprostol versus oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage. *J Pregnancy* 2014; 2014:713879.
- Rath W. H. Postpartum hemorrhage - update on problems of definitions and diagnosis *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:421-28.
- Razali N, Latar IL, Chan YK et al. Carbetocin compared to oxytocin in emergency cesarean section: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198:35-9.
- Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS et al. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6):1357-64.
- Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A et al. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI: a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod* 2006; 21(9):2353-8.
- Rotas MA, Haberman S, Levгур M. Cesarean scar ectopic pregnancies: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1373-81.
- RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Blood Transfusions in Obstetrics (Green-top Guideline No. 47). London: RCOG, 2015.
- RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention and management of postpartum haemorrhage. (Green-top Guideline No. 52) London: RCOG, 2009.
- Rukuni R, Bhattacharya S, Murphy MF et al. Maternal and neonatal outcomes of antenatal anemia in a Scottish population: a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(5):555- 64.
- Rukuni R, Knight M, Murphy MF et al. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 20:15-269.
- Saunders NS, Paterson CM, Wadsworth J. Neonatal and maternal morbidity in relation to the length of the second stage of labour. *BJOG* 1992; 99(5):381-5.
- Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM et al. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstet Gynecol* 2015; 125(1):133-43.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris J et al. Is maternal underweight really a risk factor for adverse pregnancy outcome? A population-based study in London. *BJOG* 2001; 108(1):61-6.
- Sebire NJ, Jolly M, Harris JP et al. Maternal obesity and pregnancy outcome: A study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes* 2001; 25(8):1175-82.
- Sheehan SR, Montgomery AA, Carey M et al. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind, placebo controlled, randomised trial. *BMJ* 2011; 343:d4661.
- Sheiner E, Sarid L, Levy A et al. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(3):149-54.
- Shields LE, Wiesner S, Klein C et al. Use of Maternal Early Warning Trigger tool reduces maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(4):527.
- Shorn MN. Measurement of blood loss: review of the literature. *J Midwifery Womens Health* 2010; 55:20-7.
- SIEOG. Società Italiana di Ecografia Ostetrico Ginecologica. Linee Guida SIEOG ed. 2015. Cento (FE): Editeam, 2015. www.sieog.it
- Simonazzi G, Bisulli M, Saccone G et al. V. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95:28-37.
- Singh S, McGlennan A, England A et al. A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS). *Anaesthesia* 2012; 67(1):12-8.
- Singla AK, Lapinski RH, Berkowitz RL et al. Are women who are Jehovah's Witnesses at risk of maternal death? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4):893-5.
- SNLG-ISS Sistema nazionale linee guida-Istituto superiore di sanità. Gravidanza fisiologica. Roma: ISS, 2011.
- Soltani H, Hutchon DR, Poulouse TA. Timing of prophylactic uterotonics for the third stage of labour after vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8:CD006173
- Sosa CG, Althabe F, Belizán JM et al. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol* 2009; 113(6):1313-9.
- Stephens LC, Bruessel T. Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40:247-52.
- Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biology* 1993; 48(1):15-18.
- Stoof SC, van Steenberg HW, Zwagemaker A et al. Primary postpartum haemorrhage in women with von Willebrand disease or carriership of haemophilia despite specialised care: a retrospective survey. *Haemophilia* 2015; 21:505-12.
- Stotland NE, Caughey AB, Breed EM et al. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87(3):220-6.
- Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 4:CD005457.
- Tewatia R, Rani S, Srivastav U et al. Sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in prevention of post-partum hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289:739-42.

- Toledo P, McCarthy RJ, Hewlett BJ et al. The accuracy of blood loss estimation after simulated vaginal delivery. *Anesth Analg* 2007; 105:1736-40.
- Toohy JS, Keegan KA Jr, Morgan MA et al. The 'dangerous multipara': Fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2 Pt1):683-6.
- Trigg DE, Stergiotou I, Peitsidis P et al. A systematic review: The use of desmopressin for treatment and prophylaxis of bleeding disorders in pregnancy. *Haemophilia* 2012; 18:25-33.
- Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD00494.
- Ugwu IA, Enabor OO, Adeyemi AB et al. Sublingual misoprostol to decrease blood loss after caesarean delivery: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynaecol* 2014; 34:407-11.
- Uncu Y, Karahasan M, Uyaniklar Ö et al. Prophylactic misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19:15-22.
- Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J et al. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG* 2005; 112(6):768-72.
- Van Wolfswinkel ME, Zwart JJ, Schutte JM et al. Maternal mortality and serious maternal morbidity in Jehovah's witnesses in The Netherlands. *BJOG* 2009; 116(8):1103-8.
- Wang HY, Hong SK, Duan Y et al. Tranexamic acid and blood loss during and after cesarean section: a meta-analysis. *J Perinatol* 2015; 35:818-25.
- Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD001808.
- Wetta LA, Szychowski JM, Seals S et al. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209(1):51.
- Wikkelsø AJ, Hjortø S, Gerds TA et al. Prediction of postpartum blood transfusion-risk factors and recurrence. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(16):1661-7.
- WFH. World Federation of Hemophilia. Treatment Guidelines Working Group. Guidelines for the Management of Hemophilia, 2nd edition. Montréal: World Federation of Hemophilia, 2012.
- WHO. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. Geneva, World Health Organization, 2011. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
- WHO World Health Organization. WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Geneva: World Health Organization, 2013.
- WHO. World Health Organization. WHO guidelines for the management of the postpartum hemorrhage and retained placenta. Geneva: World Health Organization, 2009.
- WHO. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization, 2012.
- Wollschlaeger K, Nieder J, Koppe I et al. A study of fetal macrosomia. *Archiv Gynecol Obstet* 1999; 263(1-2):51-5.
- Yaju Y, Kataoka Y, Eto H et al. Prophylactic interventions after delivery of placenta for reducing bleeding during the postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD009328.
- Yasmeen S, Danielsen B, Moshesh M et al. Is grandmultiparity an independent risk factor for adverse perinatal outcomes? *J Matern Fetal Neonat Med* 2005; 17(4):277-80.
- Zhang WH, Deneux, Tharaux C, Blocklehurst P et al. EUPHRATES Group. Effect of a collector bag for measurement of postpartum blood loss after vaginal delivery: cluster randomized trial in 13 European countries. *BMJ* 2010; 340:c293.

Trattamento della EPP

• Quesito 7 •

Quali interventi sono efficaci nel trattamento della EPP?

Approccio integrato alla gestione della EPP

La gestione dell'emorragia del post partum richiede un approccio multidisciplinare (McClintock 2011) per arrivare a ristabilire le condizioni emodinamiche della donna e, **contemporaneamente**, identificare e trattare le cause dell'emorragia (RCOG 2009). Nella gestione delle misure assistenziali iniziali (vedi **Flow chart 1**), la rianimazione per ristabilire le condizioni emodinamiche della donna, il monitoraggio delle sue condizioni cliniche, la valutazione e il trattamento delle cause dell'emorragia **devono procedere simultaneamente** (RCOG 2009, *Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program* 2012, ACOG 2006, WHO 2009).

Le indagini confidenziali dei sistemi di sorveglianza attiva della mortalità materna nei Paesi ad avanzato sviluppo economico associano spesso i casi di morte materna da EPP alla criticità: “fare troppo poco e troppo tardi” (Cantwel, 2011). Un affiatato lavoro di gruppo, in grado di mettere in campo una rapida ed efficace risposta all'emergenza, rappresenta un elemento essenziale per il miglioramento degli esiti materni e neonatali anche nel nostro paese.

È possibile identificare quattro componenti che devono essere messe in atto simultaneamente nella gestione dell'EPP: **comunicazione, rianimazione e monitoraggio, ricerca delle cause e trattamento per arrestare l'emorragia** (*Irish Guideline* No. 17 2012).

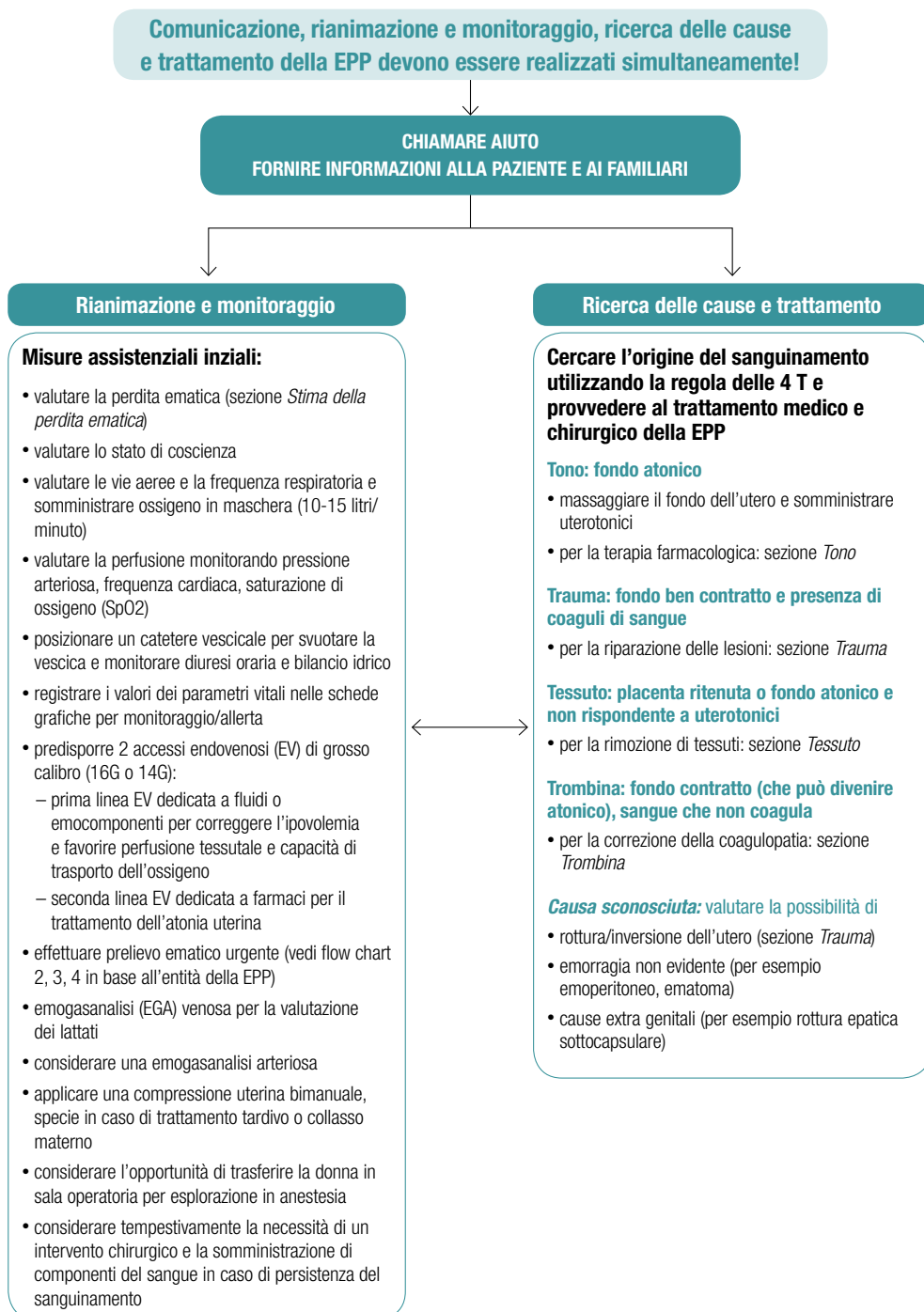
Comunicazione

La comunicazione è parte integrante della gestione dell'EPP (RCOG 2009, *Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program* 2012, ACOG 2006, WHO 2009), che è una condizione che richiede sempre un passaggio di informazioni rapido ed efficiente tra professionisti di diverse specialità – ostetriche, ginecologi, anestesisti, medici esperti di patologie della coagulazione, trasfusionisti. Ogni presidio sanitario deve pertanto dotarsi di appropriate procedure che contengano indicazioni chiare sulla modalità di informazione/allerta/chiamata dei professionisti necessari in base alla gravità dell'EPP.

In primo luogo è strategico adottare una classificazione concordata dell'emergenza/urgenza nella comunicazione con il *team* di sala parto, con il centro trasfusionale, e nella documentazione in cartella distinguendo:

- EPP **minore** in caso di perdita ematica stimata tra 500 e 1.000 ml;
- EPP **maggiore** in caso di perdita ematica stimata >1.000 ml.

Flow chart 1. Misure assistenziali iniziali da adottare in caso di EPP



L'EPP maggiore a sua volta è distinta in due condizioni di diversa gravità, che comportano un'allerta e una prognosi diversificate:

- **EPP maggiore controllata** in caso di perdita ematica controllata, con compromissione delle condizioni materne che richiede un monitoraggio attento;
- **EPP maggiore persistente** in caso di perdita ematica persistente e/o segni di shock clinico con una compromissione delle condizioni materne che comporta un pericolo immediato per la vita della donna.

Le modalità e la tempistica di richiesta/acquisizione urgente del sangue e degli emoderivati dovrebbero essere definite e verificate periodicamente congiuntamente dal punto nascita e dal centro trasfusionale. L'opportunità di disporre presso la sala operatoria ostetrica di un frigo/emoteca fornito di 4 unità di sangue 0Rh negativo ed eventualmente di 4 g di fibrinogeno per il pronto trattamento di una emorragia maggiore dovrebbe rientrare nella definizione dell'organizzazione dell'emergenza.

I professionisti sanitari devono sempre tenere presente che un'EPP minore, talvolta non identificata, può rapidamente progredire in EPP maggiore controllata o persistente.

Una volta rilevate le condizioni della donna, e la gravità del quadro clinico, occorre attivare tempestivamente un'appropriata risposta multidisciplinare all'emergenza, contattando tutti gli specialisti necessari, e procedere simultaneamente all'inquadramento delle cause dell'emorragia e al suo trattamento. L'EPP è un evento traumatico che spaventa la paziente e i suoi familiari, ed è importante fornire loro informazioni chiare su ciò che sta accadendo, fin dall'esordio della complicazione emorragica (Irish Guideline 2012).

In presenza di emorragia maggiore, controllata o persistente, è indispensabile che i giovani ginecologi e anestesisti chiamino tempestivamente i colleghi più esperti che devono essere prontamente disponibili. Per la gestione dell'EPP maggiore, lo *staff* multidisciplinare deve includere un medico esperto in patologie della coagulazione. Deve essere allertato il centro trasfusionale e un membro del *team* deve avere il compito di registrare su schede grafiche, predisposte e condivise in ogni struttura/reparto, gli eventi e le rispettive tempistiche: l'ora iniziale dell'emorragia, l'entità della perdita ematica, l'andamento dei parametri vitali, i fluidi e i farmaci somministrati, il sangue e gli emocomponenti trasfusi, in modo da poter verificare velocemente, anche nel corso dell'emergenza, l'insieme dei parametri e dei dati di interesse e il loro andamento nel tempo (per la scheda grafica, vedi sezione Rischio clinico, **Figura 10**, pag 117).

RACCOMANDAZIONE

Si raccomanda di garantire fin dall'esordio del quadro clinico la comunicazione con la paziente e i suoi familiari.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Rianimazione e monitoraggio

I cardini della rianimazione in caso di EPP sono il mantenimento o il ripristino della

volemia e della capacità di trasporto dell'ossigeno (*Haute Autorité de Santé* 2004, Greer 1998, RCOG 2009).

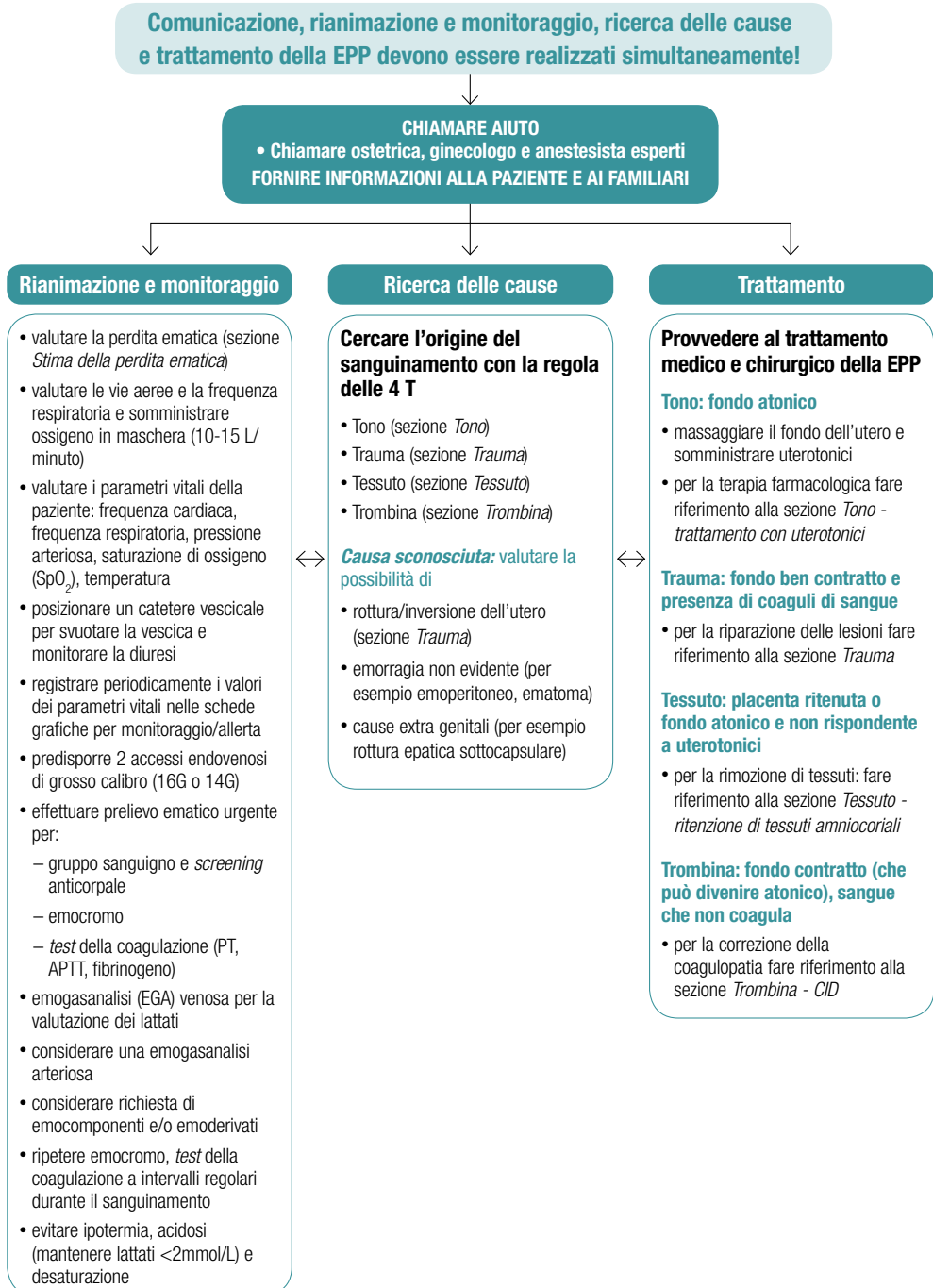
Le principali linee guida internazionali, basandosi prevalentemente sul consenso tra esperti, individuano le misure rianimatorie da mettere in atto in relazione all'entità dell'emorragia, alla sua persistenza e alla eventuale presenza di segni clinici di *shock* (RCOG 2009; *Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program* 2012) e fanno riferimento agli esami da effettuare e alle modalità più indicate per il monitoraggio delle condizioni della paziente.

In caso di **EPP minore** (perdita fra 500-1.000 ml) **senza segni clinici di shock** (per segni clinici di *shock*, vedi sezione Stima della perdita ematica, pag. 28) si richiede di coinvolgere rapidamente un'ostetrica, un ginecologo e un anestesista, e di valutare e monitorare la perdita ematica e i parametri vitali della paziente riportando i dati di interesse nelle schede grafiche per monitoraggio/allerta. Deve essere subito effettuato un prelievo ematico urgente per la valutazione del gruppo sanguigno e lo *screening* anticorpale, il *test* della coagulazione ed esami ematochimici. Contestualmente occorre procedere con la ricerca della causa del sanguinamento, la definizione dell'approccio terapeutico e la messa in atto del trattamento per arrestare l'emorragia.

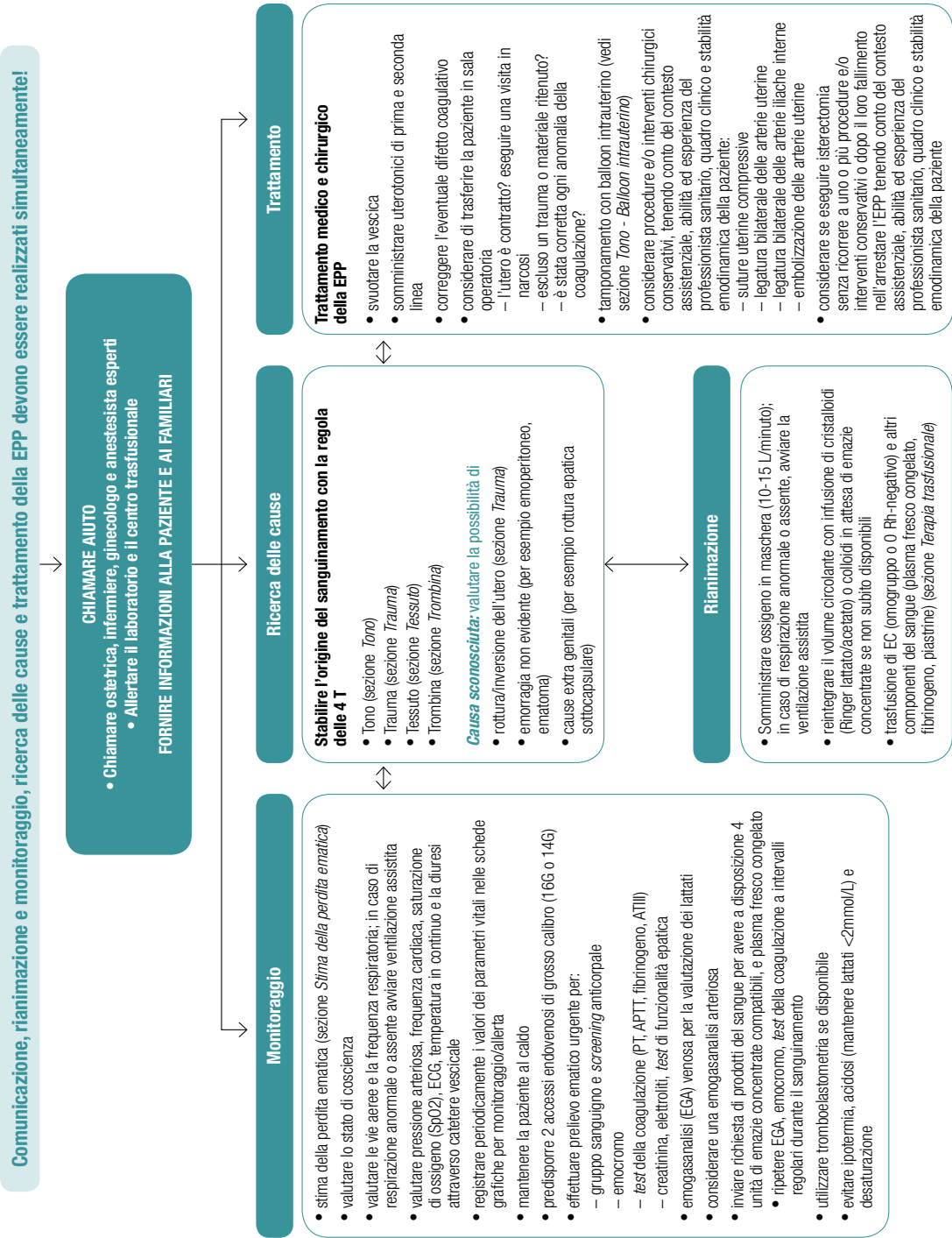
La **flow chart 2** descrive nel dettaglio le misure assistenziali da attuare per quanto riguarda la comunicazione e il monitoraggio/rianimazione della paziente in caso di EPP minore. Il posizionamento di due accessi venosi ha la finalità di distinguere la via di somministrazione degli ossitocici da quella delle infusioni eventualmente necessarie al sostegno della volemia, mentre il ricorso al catetere vescicale consente la sorveglianza della diuresi e del bilancio idrico (*Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program* 2012). È importante che il *team* multidisciplinare, anche in caso di EPP minore, sappia anticipare le misure necessarie nel caso in cui quelle iniziali falliscano nel controllo dell'emorragia (*Haute Autorité de Santé* 2004).

In caso di **EPP maggiore** (perdita ematica superiore a 1.000 ml) **controllata** si richiede di coinvolgere rapidamente un'ostetrica, un ginecologo e un anestesista esperti e allertare il laboratorio e il centro trasfusionale. Contestualmente alla valutazione e al monitoraggio della perdita ematica e dei parametri vitali della paziente, occorre procedere alla rianimazione mediante un approccio strutturato di tipo CAB (*Circulation, Air, Breath*). La donna deve essere tenuta al caldo adottando misure idonee a prevenire l'ipotermia (*Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline* 2012). Il bilancio dei fluidi e il ripristino della volemia deve essere effettuato tenendo presente che la perdita ematica è spesso sottostimata (vedi sezione Stima della perdita ematica, pag 28). Il sangue compatibile in forma di emazie concentrate è il miglior fluido per ripristinare emorragie maggiori, e dovrebbe essere trasfuso il prima possibile (Irish Guideline 2012, RCOG 2009). La ricerca simultanea delle cause del sanguinamento, che può richiedere il trasferimento della paziente in sala operatoria per eseguire una visita in narcosi, aiuta nella definizione dell'approccio terapeutico, che comprende il trattamento medico e l'applicazione di un *balloon* intrauterino, e/o il ricorso a procedure o interventi chirurgici in caso di mancata risposta o di diversa etiologia del sanguinamento.

Flow chart 2. Gestione della EPP minore (perdita ematica tra 500 e 1.000 ml) senza segni clinici di shock



Flow chart 3. Gestione della EPP maggiore (superiore a 1.000 ml) controllata

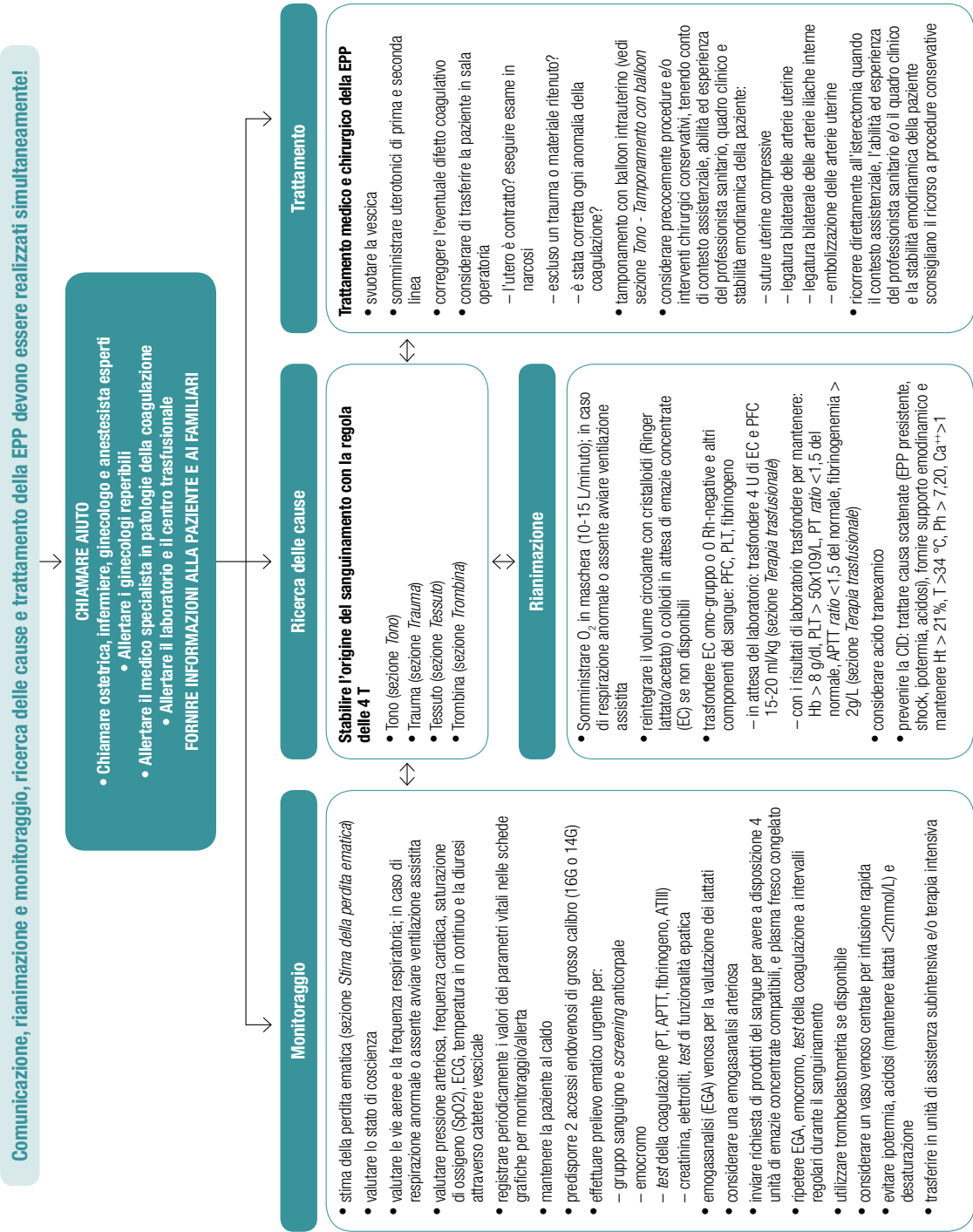


La **Flow chart 3** descrive nel dettaglio le misure da mettere in atto in caso di EPP maggiore controllata. La scelta dell'approccio chirurgico deve essere effettuata tenendo sempre conto del contesto assistenziale, dell'abilità ed esperienza dei professionisti sanitari, del quadro clinico e della stabilità emodinamica della paziente.

In caso di **EPP maggiore persistente** (perdita ematica superiore a 1.000 ml) o in **presenza di segni clinici di shock** si richiede di coinvolgere rapidamente un'ostetrica, un infermiere, un ginecologo e un anestesista esperti, allertando anche i ginecologi reperibili, un medico esperto in patologie della coagulazione, il laboratorio e il centro trasfusionale. Contestualmente alla valutazione e al monitoraggio della perdita ematica e dei parametri vitali della paziente, occorre procedere alla rianimazione mediante un approccio strutturato di tipo ABC (*Air, Breath, Circulation*). La donna deve essere tenuta al caldo adottando misure idonee a prevenire l'ipotermia (*Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline* 2012). Se la pervietà delle vie aeree è compromessa da un alterato grado di coscienza, è necessario far ricorso con urgenza all'assistenza anestesiológica; generalmente il livello di coscienza e il controllo delle vie aeree migliorano rapidamente una volta ristabilito il volume circolante (RCOG 2009). Il bilancio dei fluidi e il ripristino della volemia deve essere effettuato tenendo presente che la perdita ematica è spesso sottostimata (vedi sezione Stima della perdita ematica, pag. 28). In caso di necessità di trasfusione immediata, in attesa dei risultati del laboratorio, somministrare comunque il prima possibile prodotti del sangue. Il sangue compatibile in forma di emazie concentrate è il miglior fluido per ripristinare emorragie maggiori (vedi sezione Terapia trasfusionale per il supporto al controllo dell'EPP in atto, pag. 66). Il ginecologo deve avvalersi dell'esperienza dell'anestesista, del medico esperto in patologie della coagulazione e del trasfusionista, per decidere la più appropriata combinazione di sangue intero, prodotti del sangue e fluidi per continuare la rianimazione (RCOG 2015). Se la velocità di infusione è maggiore di 50ml/kg/ora è bene utilizzare riscaldatori e infusori rapidi. I presidi sanitari che dispongono della possibilità di posizionare un catetere in arteria radiale possono monitorare in maniera invasiva la pressione, eseguire prelievi seriati e identificare il reale fabbisogno di liquidi grazie a precise indicazioni sulla volemia. Trattare la causa scatenante dell'emorragia persistente e dello *shock*, evitando l'ipotermia e l'acidosi; instaurare un adeguato supporto emodinamico aiuta a prevenire la coagulazione intravasale disseminata (CID). La ricerca simultanea delle cause del sanguinamento, che può richiedere il trasferimento della paziente in sala operatoria per eseguire una visita in narcosi, aiuta nella definizione dell'approccio terapeutico, che comprende il trattamento medico e l'applicazione di un *balloon* intrauterino in caso di atonia uterina e/o il ricorso a procedure o interventi chirurgici in caso di mancata risposta o di diversa etiologia del sanguinamento.

La **Flow chart 4** descrive nel dettaglio le misure da mettere in atto in caso di EPP maggiore persistente o di *shock* emorragico. La scelta dell'approccio chirurgico deve essere effettuata tenendo conto del contesto assistenziale, dell'abilità ed esperienza dei professionisti sanitari, del quadro clinico e della stabilità emodinamica della paziente. Le linee guida internazionali (NICE 2014, WHO 2012, RCOG 2009, *Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline* 2012) raccomandano di eseguire tempestivamente

Flow chart 4. Gestione della EPP maggiore (superiore a 1.000 ml) persistente



un'isterectomia, specie in caso di sospetta placentazione anomala invasiva o in caso di rottura uterina. L'intervento non dovrebbe essere rimandato, anche nel caso il chirurgo abbia poca esperienza con le procedure/interventi chirurgici (vedi sezione Isterectomia, pag. 84).

Gestione dei fluidi

Cristalloidi (Ringer lattato/acetato come prima linea) o colloidi vengono utilizzati allo scopo di sostenere la volemia e mantenere la perfusione tissutale, soprattutto in caso di EPP maggiore o con segni di *shock* clinico, in attesa della trasfusione di emocomponenti (RCOG 2009). È importante tenere a mente che l'utilizzo di volumi elevati di cristalloidi o colloidi con insufficiente trasfusione di plasma fresco congelato e piastrine può determinare una coagulopatia da diluizione che può essere fatale (*Haute Autorité de Santé* 2004).

L'efficacia della somministrazione di fluidi nel correggere l'ipoperfusione va valutata con parametri clinici e di laboratorio (sensorio, diuresi, lattati, base deficit e parametri emodinamici). Quando necessaria, la somministrazione di fluidi deve essere tempestiva, rapida e l'infusione riscaldata (RCOG 2009).

Il ruolo dell'anestesista

Nell'ambito del *team* multidisciplinare coinvolto nella gestione delle pazienti con EPP, l'anestesista ha un ruolo fondamentale. Il sistema delle indagini confidenziali del Regno Unito (Cantwell 2011) raccomanda di allertare e coinvolgere precocemente un anestesista esperto in caso di EPP maggiore, per valutare, intraprendere e proseguire la rianimazione della paziente anche attraverso un'appropriata somministrazione di fluidi e di prodotti del sangue. In caso di ricorso alla terapia chirurgica, l'anestesista è ugualmente chiamato a valutare tempestivamente il quadro clinico della paziente per decidere, in base alle sue condizioni cliniche ed emodinamiche, l'approccio anestesilogico più appropriato. Nelle pazienti ostetriche l'anestesia locoregionale è di regola la tecnica di scelta che ha permesso di ridurre la morbosità e la mortalità materna associata alla anestesia generale, tuttavia quest'ultima deve essere presa in considerazione in caso di pazienti con condizioni emodinamiche instabili o affette da coagulopatia.

RACCOMANDAZIONE

Si raccomanda di gestire l'EPP con un approccio multidisciplinare nell'ambito del quale l'anestesista gioca un ruolo cruciale nel mantenere la stabilità emodinamica della paziente e, quando necessario, nello scegliere e praticare la tecnica anestesilogica più appropriata.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Terapia trasfusionale per il supporto al controllo della EPP in atto

• Quesito 7.1 •

Quali emocomponenti/ emoderivati/ agenti emostatici sono efficaci nel trattamento della EPP?

Quando necessarie le trasfusioni sono una parte essenziale del trattamento dell'EPP e possono determinare l'esito materno specialmente nei casi più gravi (Bonnet 2012). Le analisi retrospettive dei casi di morte materna condotte nel Regno Unito hanno spesso valutato l'impiego delle trasfusioni come "troppo scarso, troppo tardivo" (Cantwel 2011). Gli obiettivi principali di una terapia trasfusionale appropriata sono:

- un'adeguata capacità di trasporto dell'ossigeno;
- la prevenzione o la correzione tempestiva della coagulopatia.

Il ripristino del volume circolante finalizzato al controllo emodinamico in corso di EPP deve essere coordinato da un *team* multidisciplinare che si occupi contestualmente di diagnosi eziologica dell'emorragia, valutazione di laboratorio, tecniche anestesiologiche e chirurgiche, rianimazione comprensiva del *management* dei fluidi e monitoraggio clinico della paziente. Poiché la perdita ematica è spesso sottostimata, il quadro clinico è l'elemento principale per valutare la necessità di una trasfusione (vedi sezione Stima della perdita ematica, pag. 28). Quando necessaria, la trasfusione di emazie concentrate deve essere effettuata il prima possibile, senza attendere i risultati di laboratorio (RCOG 2015). La mancata disponibilità di emocomponenti e/o emoderivati, o il ritardo nella loro somministrazione, possono compromettere la prognosi e la sopravvivenza della donna, specie nei casi di EPP non responsiva agli interventi di prima e seconda linea, o in caso di EPP maggiore persistente (Bonnet 2012). Per questo motivo è strategico comunicare tempestivamente con chiarezza la necessità di emocomponenti in urgenza, definendo il tempo minimo necessario per la loro disponibilità e considerando anche il tempo necessario per il trasporto (Abdul-Kadir 2014). I professionisti che assistono la donna e i medici del centro trasfusionale dovrebbero disporre di procedure concordate per la comunicazione in caso di emergenza, che comprendano definizioni *standard* in base all'urgenza ("EPP maggiore controllata" o "EPP maggiore persistente") e per la rapida comunicazione di emocomponenti necessari ("occorre sangue compatibile" o "sangue gruppo-specifico").

Gli obiettivi di laboratorio predefiniti sono utili per orientare la gestione dell'emorragia maggiore, che deve essere orientata a mantenere:

- concentrazione emoglobinica superiore a 8 g/dl
- conta piastrinica superiore a $50 \times 10^9/L$
- PT *ratio* a meno dell'1,5 del normale
- APTT *ratio* a meno dell'1,5 del normale
- fibrinogenemia superiore a 2g/L.

La trasfusione di sangue può essere una procedura salvavita, ma non è priva di rischi. Chi la riceve può, sebbene raramente, sviluppare infezioni trasmesse con la trasfusione

e presentare sequele immunologiche, come la alloimmunizzazione. Quest'ultima, che riconosce come stimolo anche precedenti gravidanze, potrebbe rendere assai difficile il reperimento di unità di sangue compatibile e determinare un pericoloso ritardo nel rilascio dei concentrati eritrocitari in urgenza. Pertanto nel primo trimestre di gravidanza, come raccomandato nella linea guida SNLG "*gravidanza fisiologica*", devono essere eseguite la determinazione del fenotipo ABO/Rh e la ricerca degli anticorpi eritrocitari irregolari.

La ricerca di questi ultimi deve essere ripetuta alla 28^a settimana. La disponibilità dei dati immunoematologici necessari alla trasfusione per tutte le donne in gravidanza, la precoce individuazione delle donne ad alto rischio di terapia trasfusionale in emergenza, e l'inclusione delle procedure relative alla terapia trasfusionale nei protocolli locali per la gestione dell'EPP possono contribuire a ridurre i rischi menzionati (RCOG 2015).

Interpretazione delle prove

Sono stati presi in esame 6 studi primari: un RCT sull'efficacia del fibrinogeno nel ridurre il bisogno di trasfusioni di emazie, due studi di coorte e uno studio pre-post sulla trasfusione come terapia per il controllo dell'EPP e due serie di casi sui potenziali danni da terapia trasfusionale. Inoltre le prove di efficacia, fornite dagli studi che hanno confrontato diverse tipologie di terapia trasfusionale come intervento terapeutico a supporto del trattamento dell'EPP, sono insufficienti per identificare specifici quadri clinici che richiedano definite terapie trasfusionali e per valutare eventuali vantaggi di un intervento rispetto all'altro. Del resto, anche in molti altri ambiti la terapia trasfusionale, benché ampiamente utilizzata e per molti versi irrinunciabile, non è supportata da prove solide.

È comunque possibile formulare raccomandazioni di buona pratica clinica richiamandosi anche a LG basate principalmente sul consenso fra esperti, e ricordando che la tempestività della presa in carico è un elemento essenziale per la prognosi dell'EPP.

Trasfusione di emazie

La funzione principale della trasfusione di eritrociti è il mantenimento di un'adeguata capacità di trasporto dell'ossigeno per evitare l'ipossia tissutale. In corso di emorragia acuta, la concentrazione emoglobinica non riflette la reale condizione clinica e può essere falsamente rassicurante, causando ritardi nel procedere alla trasfusione di emazie concentrate (RCOG 2015).

Per il ripristino delle emazie è necessario prelevare il sangue per i *test* pretrasfusionali. Tuttavia in caso di urgenza è fondamentale infondere tempestivamente emazie 0 RhD negative senza attendere i risultati del laboratorio (*Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program* 2011). Per questo motivo tutti i punti nascita, specialmente quelli che non dispongono di un centro trasfusionale in loco, devono disporre di almeno due sacche di sangue 0 RhD negativo. Se il gruppo sanguigno è noto, e lo *screening* per anticorpi è negativo, si procede alla trasfusione di emazie compatibili se disponibili in sede, in caso contrario vanno trasfuse emazie 0 RhD negative e K negative in attesa di quelle omogruppo.

RACCOMANDAZIONI

Non sono disponibili parametri di riferimento definiti per decidere quando iniziare la trasfusione di emazie in corso di EPP. Si raccomanda di decidere se effettuare una trasfusione in base alle indicazioni cliniche e di laboratorio valutate dai professionisti sanitari.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di valutare clinicamente, sempre con la massima attenzione, la paziente con EPP in atto poiché in corso di emorragia acuta la concentrazione emoglobinica non riflette la reale condizione clinica.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di elaborare istruzioni operative sul trattamento della emorragia ostetrica in uso a livello locale che contengano indicazioni chiare su come ottenere disponibilità di sangue in emergenza, incluso sangue di gruppo O, RhD e K negativo, per evitare ritardi in caso di EPP grave.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di valutare regolarmente emogasanalisi, emocromo e *test* della coagulazione (PT, APTT, fibrinogeno) durante il sanguinamento.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Altri emocomponenti/emoderivati

Trasfusione di plasma fresco congelato e fibrinogeno

Se l'emorragia persiste anche dopo la somministrazione di quattro unità di emazie concentrate, e i *test* della coagulazione non sono disponibili, è opportuno trasfondere **plasma fresco congelato**. Per la definizione del rapporto ottimale tra gli emocomponenti sono stati chiamati in causa protocolli con un rapporto fisso tra plasma fresco congelato (PFC) ed emazie concentrate (EC) pari a 1:1, 2:3 o 4:6 desunti dalla traumatologia, ma non sono disponibili prove robuste per guidare un rapporto ottimale nel rimpiazzo degli emocomponenti in caso di emorragia ostetrica (Collins 2016). Le più recenti linee guida sulla gestione della emorragia ostetrica, basate sul consenso tra esperti, promuovono un uso precoce del PFC, con un rapporto tra PFC ed EC pari a 4:6 (RCOG 2015). Il rovescio della medaglia del ricorso precoce al PFC è rappresentato dal rischio aumentato di sviluppare un sovraccarico circolatorio (TACO) o un danno polmonare acuto correlato alla terapia trasfusionale (TRALI) che potrebbe non essere sempre giustificato (Mallaiah 2015, Teofili 2014). Per ridurre il rischio di TRALI, in alternativa al plasma attualmente impiegabile per uso clinico, proveniente da donatori di sesso maschile o da nullipare con anamnesi negativa per precedenti trasfusioni di emocomponenti, può essere utilizzato plasma di grado farmaceutico (inattivato con solvente/detergente), considerato equivalente (D.Lgs 2 novembre 2015, G.U. 28/12/2015). Il PFC aumenta di poco la concentrazione di fibrinogeno, che può essere invece aumentata rapidamente somministrando crioprecipitato o fibrinogeno concentrato.

Interpretazione delle prove

Le concentrazioni di **fibrinogeno** possono ridursi significativamente e rapidamente in corso di EPP (Ahmed 2012), tuttavia nessuno studio clinico ha valutato in quale momento introdurre il fibrinogeno in corso di EPP e quale concentrazione minima sia opportuno mantenere. A causa del fisiologico aumento del fibrinogeno in gravidanza, una concentrazione di 2 g/L riflette un livello di consumo significativo, e concentrazioni inferiori si sono dimostrate predittive di un aggravamento dell'EPP (Charbit 2007, Denninger 2007); pertanto i clinici devono essere consapevoli che una concentrazione di fibrinogeno inferiore a 2 g/L al momento della diagnosi di EPP corrisponde a un rischio elevato di emorragia maggiore. Uno studio osservazionale ha reso disponibili risultati promettenti sull'efficacia del fibrinogeno concentrato nell'EPP massiva nel ridurre la necessità di PFC e lo sviluppo di TACO (Mallaiah 2014). Un RCT non ha fornito prove a sostegno dell'utilizzo di fibrinogeno concentrato in pazienti con EPP e normofibrinogenemia (Wikkelsø 2015).

RACCOMANDAZIONI

In caso di EPP maggiore in atto, e qualora i *test* dell'emostasi non siano disponibili, si raccomanda, dopo aver somministrato 4 unità di emazie, di infondere plasma fresco congelato alle dosi di 15-20 ml/kg.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di valutare l'infusione di plasma fresco congelato (15-20 ml/kg) in caso emorragia in atto e di *test* dell'emostasi alterati, con l'obiettivo di mantenere il tempo di protrombina (PT) *ratio* e tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) *ratio* a meno dell'1,5 del normale.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel.

Non è raccomandata una profilassi anti-D se una donna RhD negativa riceve plasma fresco congelato o crioprecipitati RhD positivi.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di mantenere una concentrazione di fibrinogeno plasmatico superiore ai 2 g/L. È possibile aumentare la concentrazione di fibrinogeno infondendo plasma fresco congelato, crioprecipitato o fibrinogeno concentrato (*).

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

(*) Il fibrinogeno concentrato non è registrato in Italia per questo uso.

Trasfusione di piastrine

Vi è consenso sulla necessità di trasfondere concentrati piastrinici a partire da conte piastriniche inferiori a $75 \times 10^9/L$ per mantenere una concentrazione superiore a $50 \times 10^9/L$ in corso di EPP (RCOG 2015).

RACCOMANDAZIONI

In corso di EPP si raccomanda e di valutare la trasfusione di concentrati piastrinici (1 unità *random* ogni 10 kg di peso o equivalente da donatore unico) in presenza di conte piastriniche inferiori a $75 \times 10^9/L$.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Se una donna RhD negativa riceve piastrine RhD positive è necessaria una profilassi anti-D.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Agenti emostatici

Acido tranexamico

L'acido tranexamico (AT) è un agente antifibrinolitico che si è mostrato in grado di ridurre l'emorragia e il bisogno di trasfusioni in vari contesti di chirurgia elettiva e che, somministrato entro otto ore da un trauma alla dose di carico di 1 g in 10 minuti, seguita da infusione di 1 g in otto ore, è risultato associato a una riduzione della mortalità intraospedaliera per tutte le cause e per emorragia (Henry 2011, Crash-2 2010 e 2011).

Interpretazione delle prove

È stato incluso un RCT multicentrico di qualità molto bassa, realizzato in Francia tra il 2005 e il 2008, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con AT ad alte dosi (dose di carico 4 g endovena in un'ora, poi infusione di 1 g/ora per 6 ore) in 144 donne con EPP insorta dopo parto vaginale. Il trattamento di seconda linea con AT è risultato associato a una ridotta perdita ematica e a un minore decremento della concentrazione emoglobinica in donne con EPP a seguito di parto vaginale. Si tratta del primo studio che dimostra che l'AT può avere un ruolo nel ridurre la perdita ematica in donne con EPP, e tuttavia non fornisce prove sufficienti sull'efficacia del trattamento con AT nel controllare l'EPP senza necessità di ricorrere ad altre procedure assistenziali. Inoltre le prove disponibili non consentono di raccomandare uno specifico dosaggio di AT da utilizzare per il trattamento dell'EPP. Il trattamento adiuvante di seconda linea con AT è risultato associato a una maggiore incidenza di effetti avversi lievi e transitori, come nausea o vomito. Non è possibile trarre conclusioni definitive relativamente al rischio di complicanze tromboemboliche dopo somministrazione di AT in questo setting specifico.

RACCOMANDAZIONE

In presenza di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea valutare il ricorso a opzioni terapeutiche adiuvanti tra cui la somministrazione di acido tranexamico.

raccomandazione debole, prove di qualità bassa

Fattore VII attivato ricombinante (rFVIIa)

L'uso di rFVIIa, in persone non affette da emofilia, per ridurre il sanguinamento post operatorio in pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore e in pazienti con gravi traumi, è stato valutato da alcuni studi con risultati promettenti (Friederich 2003; Sachs 2007; Rizoli 2006; Franchini 2008). L'uso *off-label* di rFVIIa nell'EPP si è diffuso in centri ostetrici di terzo livello negli ultimi 15 anni, pur in assenza di prove solide sulla sua efficacia e sicurezza (Franchini 2010; Wise 2010; Alfrevic 2007). Vi è consenso sul fatto che l'infusione di rFVIIa necessiti della consulenza di un medico esperto in patologie della coagulazione e, benché non siano disponibili raccomandazioni univoche circa il dosaggio e il *timing* (Wise 2010), anche sul fatto che prima di somministrare il farmaco sia fondamentale controllare la presenza di altre cause di coagulopatia, e assicurarsi che le concentrazioni di fibrinogeno e piastrine siano adeguate (Ahnonen 2007; McMorro 2008). Una revisione narrativa (Ahnonen 2012) suggerisce di raggiungere una concentrazione di emoglobina di 9-10g /dl, una conta piastrinica >70.000, fibrinogenemia > 2 g/L, PT *ratio* e APTT <1,5 del normale prima di considerare la somministrazione di rFVIIa. In pazienti con EPP massiva, trattate con rFVIIa, dovrebbe essere considerata la tromboprofilassi (Lavigne-Lissalde 2015).

Interpretazione delle prove

Sono stati presi in esame 7 studi primari, 4 dei quali sull'efficacia, e 3 sui potenziali danni del trattamento con rFVIIa. Gli studi valutati non forniscono prove sufficienti sull'efficacia del trattamento con rFVIIa nel controllare l'EPP senza necessità di ricorrere ad altre procedure assistenziali, compresa l'isterectomia. Sono stati registrati eventi avversi di tipo tromboembolico, potenzialmente fatali in donne con EPP trattate con rFVIIa, anche se non attribuibili con certezza al farmaco. Se utilizzato come trattamento di seconda linea, il rFVIIa ha mostrato un tasso di successo inferiore rispetto ad altre procedure assistenziali, fra le quali la radiologia interventistica, in uno studio di bassa qualità. Il rFVIIa richiede la consulenza di un medico esperto in patologie della coagulazione e ha un costo elevato. Il rFVIIa potrebbe avere un ruolo in casi selezionati non responsivi ad altri trattamenti/procedure o nel caso in cui la radiologia interventistica non sia disponibile in emergenza come opzione adiuvante prima di procedere all'isterectomia.

RACCOMANDAZIONE

In presenza di EPP grave e persistente, non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea e alle procedure/interventi chirurgici, va valutato l'utilizzo del rFVIIa quale opzione adiuvante nel rispetto di protocolli condivisi o con la diretta consulenza di medici esperti in patologie della coagulazione.

raccomandazione debole, prove di qualità bassa

Trattamento della EPP in base alla causa eziologica (Tono, Trauma, Tessuto e Trombina)

I cardini del trattamento dell'EPP sono il mantenimento della contrattilità uterina, ottenuto tramite mezzi fisici o farmacologici, il mantenimento o sostegno del circolo con opportuna idratazione, e la prevenzione o terapia della coagulopatia emorragica che può instaurarsi. In caso di EPP maggiore, i professionisti sanitari devono essere preparati a utilizzare una combinazione di procedure e interventi farmacologici, meccanici e chirurgici per arrestare l'emorragia. Al fine di aumentare la probabilità di sopravvivenza della paziente le misure assistenziali devono essere messe in atto tempestivamente.

La disamina e la descrizione delle condizioni che possono causare un'EPP e la presentazione delle modalità assistenziali mediche e chirurgiche da attuare per assistere il quadro dell'emergenza emorragica, nella presente LG, sono organizzate in 4 sezioni distinte in base alla causa etiologica dell'EPP: Tono, Trauma, Tessuto e Trombina.

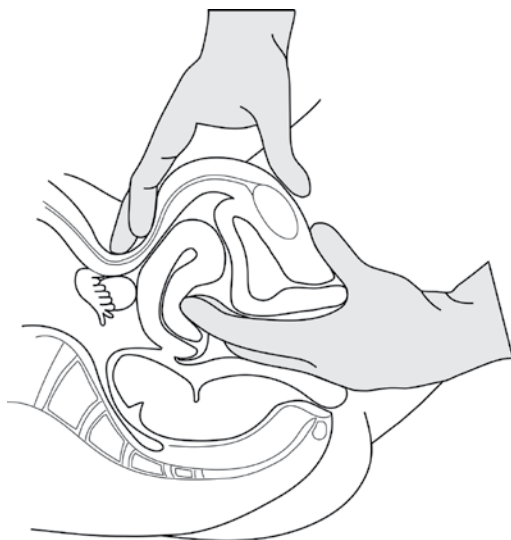
Tono

Il trattamento dell'atonia uterina richiede in via generale la somministrazione di ossitocici terapeutici anche nel caso fossero stati somministrati in profilassi durante il terzo stadio del travaglio. In linea generale, procedendo dalla profilassi alla terapia si aumenta la dose di **ossitocina** (i.e. 10 UI/ora in soluzione isotonica) e, qualora dopo 20 minuti non si riscontri alcun effetto, si passa a un uterotonico di seconda linea in base alla situazione clinica della paziente. Si raccomanda di massaggiare il fondo dell'utero mediante movimenti manuali ripetuti di pressione, sfregamento e spremitura. Non esiste una descrizione univoca della tecnica; la più diffusa prevede una mano posizionata sull'addome che massaggia il fondo dell'utero verso il segmento inferiore e l'altra applicata a coppa

Figura 4. Massaggio uterino



Figura 5. Compressione bimanuale



contro la parte inferiore dell'utero per supportarlo (**Figura 4**). Negli studi inclusi in una revisione sistematica (Hofmeyr 2013), il massaggio era iniziato subito dopo la nascita del neonato e continuato per 30 minuti, oppure iniziato dopo l'espulsione della placenta ed eseguito ogni 10 minuti per un'ora. Il massaggio va eseguito per il tempo necessario a raggiungere l'obiettivo della contrazione uterina o della riduzione del sanguinamento dal momento che la manovra può risultare molto dolorosa per la donna.

È opportuno favorire l'espulsione di coaguli uterini, avvisando la donna del disagio, e inserire un catetere a permanenza per mantenere la vescica vuota e monitorare la diuresi. Valutare sempre l'opportunità di ricorrere alla compressione bimanuale (**Figura 5**) per ridurre la perdita ematica stimolando la contrattilità uterina.

Trattamento con uterotonici

• Quesito 7.2 •

Quali farmaci uterotonici sono efficaci nel trattamento della EPP?

Gli uterotonici sono farmaci capaci di provocare la contrazione della muscolatura uterina e come tali, vengono impiegati l'ossitocina, gli alcaloidi della segale cornuta come ergonovina e metilergonovina e le prostaglandine. Tutti provocano contrazioni uterine con dolore di entità variabile, proporzionale all'intensità delle contrazioni sviluppate.

Interpretazione delle prove

Sono stati inclusi 3 studi di coorte retrospettivi e 3 serie di casi, tutti di qualità variabile da bassa a molto bassa. Pertanto non sono disponibili prove di sufficiente qualità per definire con certezza quali siano i farmaci efficaci e come somministrarli in successione per trattare l'EPP.

Le linee guida WHO (2012) e NICE (2014) utilizzano conoscenze derivate da studi clinici controllati randomizzati, in cui il misoprostolo è stato confrontato con placebo e con altri uterotonici (Mousa 2014). Si tratta di studi condotti in paesi non industrializzati, e quindi esclusi per questa linea guida, ma descritti nella sintesi narrativa. Le prove relative agli uterotonici vengono estrapolate dalle prove disponibili sulla prevenzione dell'EPP, rappresentate da revisioni sistematiche di confronto di ossitocina *versus* ergometrina e di carbetocina *versus* prostaglandine (WHO 2012).

WHO (2012) afferma che l'uso di misoprostolo come farmaco aggiuntivo nel trattamento di donne che hanno ricevuto ossitocina per il controllo dell'EPP non offre alcun beneficio, ed è associato a un aumento del rischio di ipertermia, vomito e brividi.

La linea guida NICE (2014) raccomanda, sulla base delle prove sopra descritte e dell'esperienza del gruppo di sviluppo, di utilizzare l'ossitocina, l'ergometrina per via intramuscolare e l'ossitocina per via intramuscolare in combinazione con ergometrina come trattamenti di prima linea, sebbene non vi sia alcuna prova sull'uso di ergometrina o ergometrina in combinazione con ossitocina. Per i trattamenti di seconda linea, il NICE (2014) ritiene opportuno offrire una maggiore gamma di trattamenti (fra cui

misoprostolo e carboprost), con differenti meccanismi di azione, per aumentare la probabilità di successo di una seconda linea di trattamento medico in caso di fallimento di quello di prima linea.

Un centro di farmacovigilanza regionale francese (FRPC 2015) ha rilevato gli effetti avversi cardiovascolari legati all'impiego di misoprostolo e li ha segnalati globalmente fino alla fine del 2012. Sono stati riportati numerosi di casi di infarto del miocardio, di angina e ictus, anche dopo una singola dose in ginecologia e ostetricia. Il rischio risulta più elevato nelle fumatrici, in donne di età superiore ai 35 anni, nelle donne obese e dopo somministrazione vaginale di alte dosi. L'incidenza è sconosciuta. Questo rischio deve essere preso in attenta considerazione, in particolare nelle donne con fattori di rischio per malattie cardiovascolari, e quando si utilizzano alte dosi.

RACCOMANDAZIONI

In presenza di EPP si raccomanda come trattamento farmacologico di prima linea:

- ossitocina 5 UI in bolo endovenoso lento (non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare)
oppure
- ergometrina (2 fiale 0,2 mg per via intramuscolare)
oppure
- combinazione di ossitocina 5 UI per via endovenosa (non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare) ed ergometrina (2 fiale 0,2 mg intramuscolare) da associare a una terapia di mantenimento con ossitocina per infusione (10 UI in soluzione isotonica per 2 ore).

raccomandazione forte, prove di qualità molto bassa

In presenza di EPP, si raccomanda di associare al trattamento farmacologico il massaggio del fondo dell'utero fino alla sua contrazione o alla riduzione del sanguinamento avvertendo la donna che la manovra può essere dolorosa.

raccomandazione forte, prove di qualità bassa

Si raccomanda di valutare come trattamento farmacologico di seconda linea, in presenza di EPP non responsiva al trattamento di prima linea:

- ergometrina (2 fiale 0,2 mg intramuscolare)
e/o
- sulprostone (1 fiala 0,50 mg per via endovenosa in 250 cc; da 0,1 a 0,4 mg/h fino a un max di 1,5 mg nelle 24 ore).

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

In assenza di prove che permettano di raccomandare un intervento farmacologico di seconda linea come più efficace rispetto agli altri si raccomanda di scegliere il trattamento in base alle condizioni cliniche della paziente, all'expertise del professionista, alla disponibilità dei farmaci e alle loro controindicazioni.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda che un membro dell'équipe sanitaria rimanga con la donna e i suoi familiari per spiegare cosa stia accadendo, rispondere alle domande e offrire sostegno per tutta la durata dell'emergenza.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

RACCOMANDAZIONI PER LA RICERCA

Si raccomanda la conduzione di studi clinici randomizzati che confrontino l'efficacia e la sicurezza dei diversi farmaci, dei diversi dosaggi e di diverse sequenze di somministrazione e associazione di farmaci.

Si raccomanda la conduzione di studi volti a identificare un approccio terapeutico in grado di minimizzare l'impatto e gli esiti psicologici dell'EPP.

Trattamento in caso di EPP da atonia uterina non responsiva agli uterotonici

• Quesito 7.3 •

Quali manovre e quali dispositivi sono efficaci nel trattamento della EPP?

Nei casi in cui il trattamento farmacologico, unito al continuo massaggio bimanuale uterino, non riesca a controllare l'emorragia, è necessario eseguire un esame in narcosi, assicurarsi che l'utero sia vuoto, riparare gli eventuali traumi del canale del parto e, qualora necessario, ricorrere senza indugio a procedure e/o interventi chirurgici per arrestare l'emorragia ed evitare il decesso materno (vedi *Flow chart 1-4*).

I medici e professionisti sanitari devono essere a conoscenza delle diverse tecniche chirurgiche che potrebbero risultare utili per arrestare l'emorragia. Inoltre devono essere in grado di valutare l'appropriatezza e il *timing* delle indicazioni alle diverse procedure e/o interventi chirurgici, in funzione delle specifiche condizioni cliniche delle pazienti. L'esperienza e le abilità chirurgiche del clinico, oltre alla sua familiarità con le diverse procedure e/o interventi chirurgici, rappresentano elementi aggiuntivi da tenere nella dovuta considerazione nella definizione del piano terapeutico.

È di fondamentale importanza che i medici in formazione specialistica e i giovani medici acquisiscano competenze nei vari aspetti della gestione chirurgica dell'EPP, siano consapevoli dei loro limiti, e cerchino tempestivamente l'aiuto di un collega esperto in caso di emergenza ostetrica.

In caso di traumi del tratto genitale e di ritenzione in utero di prodotti del concepimento, il ricorso a procedure chirurgiche per l'arresto di un'EPP è mandatorio. Al contrario, in caso di EPP da atonia uterina o in caso di coagulopatia, il *timing* appropriato per il ricorso alla chirurgia non è definibile con chiarezza. Nel processo decisionale per definire il percorso terapeutico dovrebbero essere presi in attenta considerazione tutti i seguenti aspetti:

- le condizioni generali della paziente,
- la sua stabilità emodinamica,
- l'entità, la rapidità e la persistenza della perdita ematica,

- le cause dell'EPP,
- l'efficacia delle misure assistenziali conservative,
- l'abilità e l'esperienza del clinico,
- la disponibilità di risorse del contesto assistenziale.

RACCOMANDAZIONI

In caso di fallimento dei trattamenti farmacologici di prima e seconda linea si raccomanda di ricorrere senza indugio a procedure e/o interventi chirurgici per arrestare l'emorragia.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

In presenza di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea si raccomanda di eseguire un esame esplorativo in anestesia, assicurarsi che l'utero sia vuoto e riparare gli eventuali traumi del canale del parto.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda che ciascun punto nascita disponga di procedure multidisciplinari per la gestione dell'EPP, nelle quali siano definiti anche i tempi e le modalità di un eventuale trasporto in emergenza della donna.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda la formazione e l'addestramento del personale, in quanto l'abilità del team dei professionisti gioca un ruolo determinante nella selezione e nell'efficacia nella pratica delle procedure e degli interventi chirurgici utilizzabili nel trattamento dell'EPP.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Balloon intrauterino

Nel caso la **compressione bimanuale** risulti inefficace, è opportuno procedere tempestivamente con il tamponamento mediante *balloon* intrauterino, dopo aver escluso la presenza di lacerazioni e rottura d'utero. Si tratta di una procedura poco invasiva, semplice e rapida che ha l'obiettivo di ridurre il ricorso a metodiche maggiormente invasive per il controllo dell'emorragia. Oggi viene considerato un intervento di prima scelta, in caso di fallimento del trattamento farmacologico (Doumouchtsis 2009) ed è incluso negli algoritmi delle linee guida nazionali per il trattamento dell'EPP nel Regno Unito (RCOG 2009), negli USA (WHO 2009, ACOG 2006) e in Canada (Leduc 2009). Il *balloon*, in gomma o silicone, viene inserito in cavità uterina e riempito mediante una soluzione salina o acqua sterile, e sostituisce il tamponamento uterino mediante garza sterile. Tra le procedure conservative, il *balloon* presenta diversi vantaggi: un tasso di successo analogo a quello di altre procedure di seconda linea, la semplicità e rapidità di utilizzo senza necessità di particolare abilità chirurgica, un basso tasso di complicazioni e la possibilità di impiego in associazione ad altre tecniche. La sua efficacia sembra riconducibile a due principali meccanismi d'azione: la compressione vascolare e l'emostasi della superficie di sanguina-

mento esercitata dalla pressione del *balloon* che supera quella arteriosa sistemica (Condous 2003), e lo stiramento delle cellule muscolari uterine con secondaria contrazione riflessa e facilitazione dell'emostasi (Cho 2008). I modelli di *balloon* utilizzati nella pratica clinica sono diversi e, in ordine crescente di costo, comprendono: il condom, il catetere di Foley, il *balloon* di Rush, il *balloon* di Bakri e il tubo di Sengstaken-Blakemore (Georgiou 2009). Il Bakri *balloon* è il primo disegnato specificamente per il controllo dell'EPP e *latex free*, ma anche gli altri modelli sono utilizzati con successo nella pratica clinica. Il *balloon* urologico di Rusch ha una maggiore capacità, è facile da usare e presenta un costo minore.

L'efficacia della procedura nell'arrestare l'emorragia viene valutata attraverso il *test* di tamponamento (Condous 2003), che è definito "positivo" quando con il riempimento del *balloon* si ottiene l'arresto dell'emorragia, e le probabilità che la paziente richieda una laparotomia sono minime. In caso di *test* "negativo" – mancato arresto della perdita dopo il riempimento del *balloon* – sussiste invece l'indicazione a procedere con una laparotomia. Tuttavia, in caso di insuccesso, il *balloon* può contribuire a ridurre il sanguinamento, in attesa di ulteriori trattamenti o trasferimento della paziente, e la sua rimozione è rapida e non dolorosa per la donna. Il *test* di tamponamento ha un valore predittivo positivo dell'87% per il trattamento efficace dell'EPP (Condous 2003).

In caso di parto vaginale, i *balloon* possono essere inseriti per via transvaginale, senza necessità di laparotomia, utilizzando una pinza atraumatica dopo aver identificato la cervice con pinze ad anelli, o digitalmente esercitando una piccola pressione per il posizionamento attraverso il canale cervicale. Dopo un parto vaginale o dopo TC a dilatazione avanzata, è raccomandato un tamponamento vaginale per evitare la dislocazione del *balloon* in vagina a causa della dilatazione della cervice uterina. Il Bakri, a differenza degli altri *balloon*/dispositivi, ha una via di drenaggio intrauterina che viene collegata ad una sacca graduata, in modo da evidenziare la perdita ematica anche in caso di tamponamento vaginale. L'inserimento e la conferma del corretto posizionamento del *balloon* possono essere effettuati mediante controllo ecografico (Cho 2008), ricordando che lo spostamento del catetere verso il segmento uterino inferiore, visualizzabile al controllo ecografico, non significa che la metodica abbia fallito, perché il *balloon* per poter esercitare una adeguata pressione sul plesso vascolare uterino non deve essere collocato sul fondo dell'utero. In caso di laparotomia per taglio cesareo, il *balloon* può essere inserito per via vaginale dopo la chiusura dell'utero, avendo cura di riempire il *balloon* prima di chiudere il sito laparotomico per verificare la sua distensione, oppure può essere posizionato in utero, qualora la cervice non sia dilatata, ad esempio in caso di TC, prima di chiudere la breccia uterina, e procedendo con il riempimento dopo aver chiuso l'incisione.

Il volume medio di riempimento con soluzione salina, o acqua sterile sufficiente per ottenere l'emostasi, si attesta intorno ai 300-400 ml, ma è il giudizio dei clinici a valutare l'opportunità di sospendere o aumentare il riempimento del *balloon* (Doumouchsis 2008). Il volume di riempimento è funzione della capacità della cavità uterina e della risposta ottenuta. In caso di sovradistensione uterina, per gravidanza multipla o polidramnios, o in caso di grande multiparità, può essere necessario ricorrere a volumi maggiori. I tassi di deflazione del riempimento variano da 20 ml/ora a metà del volume

di riempimento dopo 12 ore dall'inserimento. Non sono disponibili prove chiare circa il tempo di posizionamento del dispositivo, generalmente viene tenuto in sede 12-24 ore, ma 4-6 ore dovrebbero essere sufficienti per ottenere l'emostasi. La rimozione del dispositivo richiede la presenza di professionisti esperti nell'eventualità dovesse riprendere l'emorragia. La distensione del *balloon* e, conseguentemente, dell'utero può risultare dolorosa, pertanto è raccomandato valutare l'opportunità di offrire alla donna un'analgesia/anestesia (Georgiou 2009).

Il *balloon* non presenta controindicazioni, salvo l'allergia alla gomma/*latex*. Tuttavia chi lo applica deve avere certezza che non vi siano lacerazioni cervico-isthmiche, che potrebbero essere peggiorate dalla pressione esercitata dal *balloon*. I fallimenti nel suo posizionamento possono essere secondari a una irregolarità della superficie della cavità uterina prodotta da frammenti di placenta ritenuta/accreta o da una ostruzione meccanica per la presenza di miomi uterini, tutte condizioni che possono vanificare l'effetto di tamponamento del dispositivo. Talvolta i fallimenti possono essere dovuti a un riempimento insufficiente o a un danneggiamento del *balloon* durante il suo inserimento.

Interpretazione delle prove

Sono stati presi in esame 6 studi primari osservazionali e una revisione sistematica di letteratura, che include 46 studi osservazionali di scarsa qualità metodologica. L'applicazione di un *balloon* intrauterino, in presenza di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici, è una procedura non invasiva, dal costo contenuto, per la quale non sono stati registrati eventi avversi. Nonostante gli studi disponibili siano pochi e con campioni poco numerosi, il trattamento con *balloon* intrauterino presenta un tasso di successo pari o superiore al 75%, e risulta maggiormente efficace quando l'EPP insorge a seguito di atonia uterina. La procedura permette inoltre di ridurre e/o arrestare il sanguinamento in attesa di ulteriori trattamenti, o in caso di necessità di trasferimento della paziente.

RACCOMANDAZIONI

In presenza di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea, si raccomanda, dopo aver escluso la presenza di lacerazioni e rottura d'utero o ritenzione di materiale placentare, l'applicazione di un *balloon* intrauterino prima di ricorrere a procedure o interventi chirurgici invasivi.

raccomandazione forte, prove di qualità bassa

In caso di applicazione di un *balloon* intrauterino dopo parto vaginale si raccomanda la somministrazione di una singola dose di antibiotico profilassi – ampicillina o cefalosporine di prima generazione.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda l'addestramento del personale all'utilizzo del *balloon* intrauterino e l'attento monitoraggio della paziente dopo il posizionamento del *balloon* per riconoscere tempestivamente l'eventuale persistenza del sanguinamento.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

Si raccomanda la conduzione di studi clinici randomizzati che confrontino l'efficacia di procedure assistenziali come i *balloon* intrauterini o la radiologia interventistica, con quella dei trattamenti farmacologici di seconda linea per il trattamento dell'EPP.

Procedure/interventi chirurgici efficaci nel trattamento della EPP

• Quesito 7.4 •

Quali procedure/interventi chirurgici sono efficaci nel trattamento della EPP?

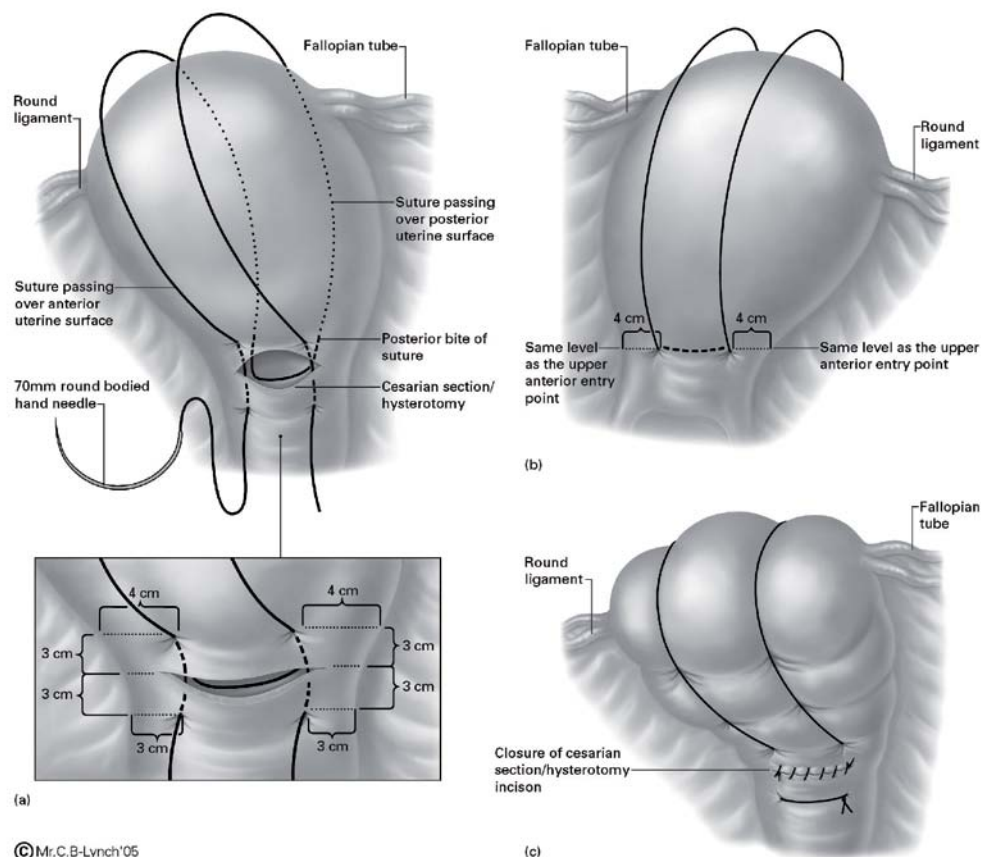
Suture uterine compressive

Le suture uterine compressive sono interventi chirurgici conservativi utilizzati quale trattamento di seconda linea per controllare l'EPP grave ed evitare l'isterectomia. In caso di risposta positiva alla compressione bimanuale sono risultate efficaci in proporzione analoga al tamponamento con *balloon* intrauterino (RCOG 2009, ACOG 2006, WHO 2009). Esistono diverse tecniche di cui la più nota è la sutura descritta da B-Lynch (Figura 6) nel 1997 (B-Lynch 1997). Da allora sono state descritte numerose varianti, di cui le più utilizzate sono la sutura di Cho composta da quattro suture multiple quadrate, e la sutura di Hayman (Hayman 2002) con le sue varianti che prevedono due suture compressive longitudinali che trafiggono a tutto spessore l'utero riducendo l'afflusso di sangue e comprimendo le pareti uterine. Per eseguire queste suture occorrono dei fili di sutura particolari con aghi ad ampia curvatura o aghi retti e l'organizzazione della sala operatoria deve prevederne l'approvvigionamento. Meno note e meno utilizzate sono le suture di Pereira (suture multiple non penetranti trasverse e longitudinali), di Ouahba (quattro suture trasverse penetranti) e di Hackethal (suture a U trasverse multiple). Non sono disponibili dati comparativi di efficacia tra le diverse varianti di suture compressive, che permettano di raccomandarne alcuna in particolare. Tutte richiedono una laparotomia, e quella di B-Lynch necessita anche di un'isterotomia, motivo per cui risulta più indicata nel caso l'utero sia già stato aperto in corso di taglio cesareo. Le prove non sostengono l'uso simultaneo del tamponamento con *balloon* e della sutura B-Lynch (Diemert 2012).

Interpretazione delle prove

Sono stati presi in esame 5 studi primari osservazionali e 2 revisioni sistematiche, che hanno valutato l'efficacia della procedura e gli esiti relativi alla fertilità nelle pazienti sottoposte a suture uterine compressive. I dati osservazionali suggeriscono che l'intervento è efficace nel controllare l'emorragia grave e nel ridurre il ricorso all'isterectomia, anche se la forza delle prove disponibili circa l'efficacia delle suture nell'arrestare l'emorragia, senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici, è bassa. Non sono disponibili dati comparativi di efficacia tra le diverse varianti che permettano di raccomandarne alcuna in

Figura 6. Sutura compressiva di B-Lynch



particolare, tuttavia le varianti longitudinali richiedono minori competenze chirurgiche rispetto alla variante di B-Lynch. I medici e professionisti sanitari dovrebbero acquisire familiarità con una tecnica, sotto la supervisione di un collega esperto. Non è possibile raccomandare il ricorso alle suture uterine compressive rispetto ad altre procedure/interventi, né esistono prove relative alla sequenza ottimale e raccomandabile delle procedure/interventi conservativi di seconda linea per il trattamento dell'EPP.

RACCOMANDAZIONI

In caso di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea e al *balloon* intrauterino si raccomanda di valutare il ricorso alle suture uterine compressive in base alle condizioni cliniche della paziente, alla modalità di espletamento del parto, all'esperienza dei professionisti sanitari e alle risorse disponibili.

raccomandazione forte, prove di qualità bassa

Si raccomanda l'addestramento del personale all'esecuzione delle suture uterine compressive.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda che in sala operatoria sia disponibile il materiale di sutura necessario e uno schema che descriva la procedura per l'esecuzione delle suture uterine compressive.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

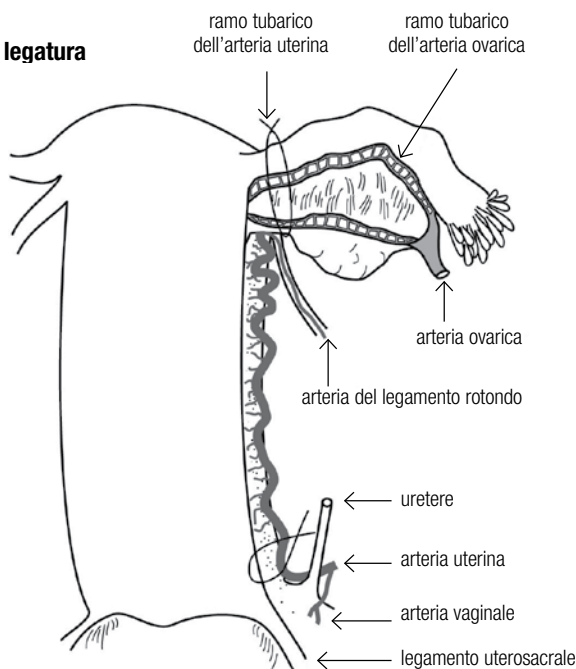
RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

Si raccomanda la conduzione di studi osservazionali prospettici *population-based* per confrontare l'efficacia delle diverse procedure/interventi chirurgici nel trattamento dell'EPP.

Legatura dei vasi pelvici

Le legature delle arterie pelviche sono interventi utilizzati come trattamento di seconda linea per controllare l'EPP grave ed evitare l'isterectomia. Possono essere effettuate a carico delle arterie uterine e utero-ovariche, e dell'arteria iliaca interna (ipogastrica). La legatura delle arterie uterine è un intervento molto più semplice e sicuro rispetto alla legatura delle ipogastriche e, specialmente in caso di TC, può essere prontamente eseguito legando le arterie uterine appena sopra il legamento cardinale a livello sopra-cervicale, e avendo cura di legare anche le anastomosi con l'arteria ovarica. La **Figura 7** descrive l'anatomia e la sede dell'appropriata legatura dell'arteria uterina e ovarica.

Figura 7.
Anatomia e sede della legatura dei vasi utero-ovarici



La legatura dell'ipogastrica richiede invece una buona competenza chirurgica in quanto è un intervento più complesso e più lungo rispetto alla legatura delle arterie uterine. A causa della prossimità della vena iliaca interna, per procedere correttamente è indispensabile una conoscenza dettagliata dell'anatomia pelvica. Come principio generale, la legatura della branca anteriore sotto il livello dell'arteria glutea inferiore dovrebbe essere sufficiente a soddisfare l'emostasi nella maggior parte dei casi. Tuttavia una legatura prossimale, dove origina l'arteria iliaca interna, può dimostrarsi efficace. In circostanze di emergenza viene comunemente eseguita una legatura immediata del vaso nella zona più accessibile che è appena al di sotto della sua uscita dalla arteria iliaca comune. L'approccio, viste le condizioni di emergenza, è quasi sempre transperitoneale.

Interpretazione delle prove

Sono stati presi in esame 5 studi osservazionali primari e 1 revisione sistematica e la forza delle prove disponibili circa l'efficacia delle legature dei vasi pelvici nell'arrestare l'emorragia, senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici, è bassa, con un tasso di successo compreso tra il 36% e il 96%. L'intervento di legatura delle arterie iliache interne richiede delle competenze chirurgiche maggiori rispetto a quelle necessarie per l'esecuzione di altri interventi, quali le suture uterine compressive, e per la sua esecuzione è bene informare e coinvolgere un ostetrico esperto o un chirurgo vascolare.

Non è possibile raccomandare il ricorso alla legatura delle arterie pelviche rispetto ad altre procedure/interventi, né esistono prove relative alla sequenza ottimale e raccomandabile delle procedure/interventi conservativi di seconda linea per il trattamento dell'EPP.

RACCOMANDAZIONI

In caso di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea e al *balloon* intrauterino si raccomanda di valutare il ricorso alla legatura dei vasi pelvici in base alle condizioni cliniche della paziente, alla modalità di espletamento del parto, all'esperienza dei professionisti sanitari e alle risorse disponibili.

raccomandazione debole, prove di qualità bassa

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

Si raccomanda la conduzione di studi osservazionali prospettici *population-based* per confrontare l'efficacia delle diverse procedure/interventi chirurgici nel trattamento dell'EPP.

Embolizzazione delle arterie uterine

L'embolizzazione delle arterie uterine rappresenta un'opzione terapeutica per il trattamento dell'EPP, che richiede la disponibilità di una struttura dedicata e altamente specializzata con la presenza di un radiologo interventista, nonché tutte le infrastrutture necessarie. La procedura viene eseguita in sala angiografica o, preferibilmente, in sala operatoria, utilizzando un angiografo mobile per evitare lo spostamento della paziente,

che potrebbe far perdere tempo prezioso in caso di pazienti in condizioni critiche, quando l'emorragia si manifesta durante, o immediatamente dopo, il taglio cesareo.

Il razionale della tecnica in ostetricia, mutuato dalla traumatologia, si basa su principi fisiopatologici relativi alle molteplici interconnessioni vascolari del pavimento pelvico. La procedura prevede l'occlusione distale dei vasi, evitando il formarsi di circoli collaterali che possono essere fonte di sanguinamento, come avviene nelle occlusioni prossimali realizzate attraverso le legature chirurgiche. La complessità della circolazione uterina, che prevede una differente irrorazione per il corpo del viscere (alimentato dalle arterie uterine, ovariche e vescicali superiori) rispetto al segmento uterino inferiore (irrorato dalle arterie cervicali, vescicali inferiori e vaginali superiore, media e inferiore), diversifica l'efficacia delle procedure di devascularizzazione/embolizzazione in base all'origine del sanguinamento. Le procedure sono efficaci in caso di atonia uterina e in caso di persistenza di emorragia dopo isterectomia, al contrario la loro efficacia si riduce notevolmente quando il sanguinamento proviene dal segmento uterino inferiore (ad es. in caso di placenta previa) con l'utero lasciato *in situ*. L'indicazione della tecnica in caso di EPP da atonia uterina non rappresenta una prima scelta in quanto sono disponibili altre metodiche ugualmente efficaci, ma di più semplice esecuzione, come l'applicazione di un *balloon* intrauterino.

La tecnica prevede l'accesso arterioso femorale con posizionamento di un introduttore, il cateterismo selettivo delle arterie uterine per una corretta mappatura dei vasi, e la successiva somministrazione di agenti embolizzanti scelti dal radiologo interventista in base ai reperti angiografici. Gli agenti embolizzanti, opportunamente miscelati con mezzo di contrasto per consentirne la visualizzazione scopica, possono essere riassorbibili, come la spugna di gelatina, e non riassorbibili, come le particelle di alcool polivinilico. In caso di nuova embolizzazione nell'evenienza di un sanguinamento secondario, è possibile ricorrere anche ad altri agenti embolizzanti come le spirali, sempre in base al criterio e alla scelta dell'operatore. Dopo l'embolizzazione viene eseguito un controllo angiografico per verificare l'avvenuta deafferentazione vascolare.

Interpretazione delle prove

Sono stati presi in esame 19 studi osservazionali primari e 2 revisioni sistematiche, le quali concludono che la forza delle prove circa gli esiti presi in esame è bassa perché gli studi inclusi sono osservazionali, spesso retrospettivi con lunghi periodi di osservazione per le casistiche più ampie e quindi, con protocolli poco omogenei nel tempo e senza univoca modalità di stima della perdita ematica. Inoltre i campioni sono di piccole dimensioni, e privi di gruppo di confronto. La procedura richiede delle competenze specifiche di radiologia interventistica e la disponibilità di risorse economiche e organizzative e la letteratura riporta un tasso di successo compreso tra il 58% e il 98%. Nonostante la forza delle prove disponibili circa l'efficacia dell'embolizzazione nell'arrestare l'EPP, senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici, sia bassa, la procedura sembra promettente e solo lo sviluppo di un approccio multidisciplinare, che preveda l'invio delle donne con EPP ai centri dedicati, potrà facilitare la realizzazione di studi in grado di rispondere ai quesiti ancora aperti.

RACCOMANDAZIONI

In caso di EPP non responsiva ai trattamenti farmacologici di prima e seconda linea e al *balloon* intrauterino si raccomanda di valutare il ricorso a procedure di embolizzazione arteriosa selettiva in base alle condizioni cliniche della paziente, alla modalità di espletamento del parto, all'esperienza dei professionisti sanitari e alle risorse disponibili.

raccomandazione debole, prove di qualità bassa

RACCOMANDAZIONE PER LA RICERCA

Si raccomanda la conduzione di studi osservazionali prospettici *population-based* per confrontare l'efficacia delle diverse procedure/interventi chirurgici nel trattamento dell'EPP.

Isterectomia

Se la donna è in pericolo di vita e/o nel caso il sanguinamento persista, nonostante i trattamenti conservativi medici e/o chirurgici adottati, occorre eseguire senza indugio un'isterectomia che deve essere realizzata tempestivamente, specie in caso di sospetta placentazione anomala invasiva o rottura uterina (RCOG 2009, NICE 2014). La decisione di ricorrere all'isterectomia, qualora possibile, deve essere presa da un clinico esperto, tenendo in considerazione le aspirazioni riproduttive della donna e un secondo parere del ginecologo ostetrico di guardia o reperibile di maggiore esperienza. Sarebbe auspicabile che l'intervento venisse eseguito da un chirurgo esperto a causa delle possibili complicazioni ascrivibili all'intensa vascolarizzazione e all'alterata topografia pelvica e morfologia cervicale. In ogni caso l'isterectomia non dovrebbe essere rimandata, anche nel caso il chirurgo abbia poca esperienza.

L'isterectomia può essere totale o subtotale e in molti casi di emergenza emorragica del post partum è preferibile e sufficiente un'isterectomia subtotale (Greer 1998, Roopnarinesingh 2003) per il minor sanguinamento, e per la maggiore rapidità di esecuzione, tranne in caso di trauma della cervice o di placenta tenacemente aderente sul segmento uterino inferiore, o in caso di rischio elevato di CID (Coagulopatia Intravascolare Disseminata). L'isterectomia sub-totale è tecnicamente più difficile in caso di placentazione anomala invasiva e/o di dilatazione cervicale completa. La scelta deve tener conto, oltre che delle condizioni materne, anche delle capacità del chirurgo, e in ogni caso si raccomanda di utilizzare tamponi caldi in cavità addominale, e di controllare con cura l'emostasi dopo la laparotomia (RCOG 2009, Diemert 2012). Il potenziale rischio di futura neoplasia a seguito di isterectomia subtotale, non è rilevante in caso di emergenza emorragica.

In ogni caso di isterectomia occorre richiedere un riscontro anatomico patologico per documentare correttamente l'iter diagnostico e tutelare i professionisti sanitari e la salute della madre, evidenziando eventuali patologie vascolari associate o diagnosticando correttamente una malattia trofoblastica gestazionale. Per adottare corrette modalità di campionamento dell'utero esciso con isterectomia è possibile fare riferimento alle linee di indirizzo SIAPEC-IAP (*Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica*)

per l'indicazione al campionamento dell'utero gravidico post partum (<http://www.siapec.it/index.php?Mod=Pagina&Pagina=3752>).

Interpretazione delle prove

Sono stati presi in esame 9 studi primari. La forza delle prove circa gli esiti di interesse presi in esame è bassa, perché si tratta di studi osservazionali nei quali non è sempre presente una standardizzazione delle procedure di selezione delle pazienti arruolate, né del precedente *management* di prima e seconda linea, e spesso i campioni sono di piccole dimensioni. Il *timing* del ricorso all'isterectomia in caso di EPP grave è complesso: è bene ricorrere tempestivamente alla procedura chirurgica in caso di condizioni critiche, specialmente in presenza di placenta accreta, o di rottura d'utero, o qualora il chirurgo abbia scarsa esperienza nelle procedure chirurgiche conservative. Il taglio cesareo è la modalità del parto associata più spesso (50-81%) ad isterectomia per il controllo di una complicazione emorragica. Le cause di EPP più frequentemente associate al ricorso all'intervento demolitore sono l'atonía uterina (30-75%) e la placentazione anomala (20-38%).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di ricorrere all'isterectomia prima che le condizioni della paziente risultino critiche specialmente in caso di sospetta placentazione anomala invasiva e/o di rottura d'utero o nel caso il chirurgo non abbia esperienza con le procedure/interventi chirurgici conservativi per il trattamento dell'EPP grave.

raccomandazione forte, prove di qualità bassa

Si raccomanda di coinvolgere il ginecologo ostetrico di guardia o reperibile di maggiore esperienza per un secondo parere nel caso si decida di effettuare un'isterectomia.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Trauma

Il trauma rappresenta, per frequenza, la seconda causa di EPP e può interessare l'utero, la cervice, la vagina e/o il perineo. In caso di utero ben contratto, il trauma del tratto genitale è la causa più frequente di EPP.

Se la donna è **in condizioni stabili**: tentare il clampaggio delle arterie sanguinanti prima di procedere con la riparazione della lesione. Posizionare la donna in modo da massimizzare la visualizzazione della lesione, e garantire il comfort materno con adeguata anestesia locale, loco-regionale o generale, e procedere con la riparazione assicurandosi che l'emostasi del sanguinamento all'apice della lacerazione sia sicura. Considerare sempre l'opportunità di trasferire la donna in sala operatoria, per garantire una buona illuminazione e visione, e favorire la riparazione della lesione.

Se la donna è **in condizioni instabili**: allertare l'anestesista, trattare lo *shock*, applicare una pressione sulla ferita, o una compressione bimanuale (Diemert 2012), e trasferire urgentemente la donna in sala operatoria per riparare la lesione.

Il trasferimento in sala operatoria è raccomandato se la visualizzazione della lesione

è subottimale, o l'anestesia locale o regionale inefficace, o in caso di grande ematoma puerperale. In sala operatoria utilizzare delle valve per facilitare la visualizzazione della lesione, e avvalersi dell'aiuto di un assistente. Verificare sempre che l'utero sia vuoto e integro. In caso di grande ematoma, trattare lo *shock* e procedere a evacuazione e riparazione con posizionamento in sede di drenaggio.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di accertare sempre che l'utero sia ben contratto prima di valutare un eventuale trauma.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di accertare sempre che la sutura del trauma genitale venga eseguita dall'operatore più esperto e più veloce.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Trauma perineale

Si stima che oltre l'85% delle donne che partoriscono per via vaginale subisca un trauma perineale di varia entità, e che il 60-70% di questi richieda una sutura (McCandlish 1998, Sleep 1984). La stessa episiotomia può aumentare fino a 5 volte il rischio di EPP (NICE 2014).

Prolungamenti dell'incisione dell'episiotomia avvengono più frequentemente nei parti vaginali operativi o traumatici, ad esempio in caso di distocia di spalla. Per identificare correttamente l'apice dell'incisione episiotomica, e apporre il primo punto della sutura cranialmente ad esso, è raccomandata un'ispezione accurata guidata da una buona illuminazione del campo, dopo aver provveduto ad offrire un'adeguata analgesia alla paziente. Le lacerazioni perineali di primo grado interessano la cute o la mucosa vaginale, e dovrebbero essere suture in continua con materiale riassorbibile. Le emorragie da lacerazioni perineali di secondo grado (inclusa l'episiotomia) richiedono la sutura della mucosa vaginale, dei muscoli perineali e della cute. Una revisione Cochrane ha concluso che le tecniche di sutura continua non incavigliata priva di tensione, per tutti gli strati, riducono il dolore (Kettle 2007).

Dopo la riparazione chirurgica, per escludere un'inclusione accidentale della mucosa rettale, è raccomandata un'esplorazione rettale nelle episiotomie e in tutte le lacerazioni di II grado, specialmente se estese o tecnicamente difficili. Le lacerazioni di terzo e quarto grado che coinvolgono, rispettivamente, lo sfintere anale e la mucosa rettale, richiedono un intervento riparativo sotto la diretta supervisione di un clinico esperto, per migliorare gli esiti a lungo termine. Anche le lacerazioni del terzo superiore della vagina e della cervice dovrebbero essere suture da un clinico esperto, a causa della prossimità con diverse strutture anatomiche: il collo della vescica e l'uretra anteriormente, gli ureteri lateralmente, il retto e le anse intestinali nello scavo del Douglas posteriormente.

RACCOMANDAZIONE

Si raccomanda di non eseguire l'episiotomia di routine neppure in caso di precedente lacerazione di terzo o quarto grado.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Trauma cervicale

Il trauma cervicale non è molto frequente a seguito del parto vaginale, e generalmente non impedisce la contrazione del segmento superiore dell'utero, tranne quando la cavità uterina è piena di coaguli. Il travaglio precipitoso, la dilatazione manuale, il parto vaginale operativo sono dei fattori di rischio, ma il trauma cervicale può verificarsi anche in loro assenza. Si presenta con un'emorragia profusa durante o dopo il terzo stadio del travaglio, e la diagnosi è rafforzata dall'esclusione di altre cause di EPP.

Per il trattamento si raccomanda di trasferire la paziente in sala operatoria per valutare e riparare la lesione in anestesia, ottimizzando la sua esposizione grazie al corretto posizionamento, alla luce, all'utilizzo delle valve e all'aiuto da parte di assistenti. Per la riparazione della cervice è opportuno l'intervento di ostetrici esperti, che devono assicurarsi di ispezionare tutto il tratto genitale, e arrestare il sanguinamento all'apice della lesione (Jacobs 2012).

Per evitare lesioni agli ureteri, è bene non apporre suture profonde al fornice anteriore. In caso di estensione della lesione (per esempio al segmento inferiore dell'utero, vagina, legamento cardinale) valutare l'opportunità di una laparotomia per permettere simultaneamente l'accesso vaginale e addominale, e facilitare la riparazione. La laparotomia potrebbe essere indicata anche quando le lacerazioni si estendono oltre l'orifizio interno, perché potrebbero essere associate a sanguinamento.

Ematoma genitale

Si stima che fino al 50% delle partorienti sviluppi un ematoma della vulva o dell'elevatore dell'ano, che generalmente si risolve spontaneamente. Spesso inferiori ai 5 cm, questi ematomi si risolvono con un approccio conservativo, mediante impacchi di ghiaccio, analgesici e antibiotici (Drife 1997).

Tuttavia occorre ricordare che un ematoma può anche causare un'emorragia rapida e profusa, che può portare anche all'instabilità emodinamica. Gli ematomi vulvari, o che si sviluppano sotto il muscolo elevatore dell'ano, di dimensioni maggiori di 5 cm o in espansione, richiedono spesso un trattamento chirurgico che prevede l'incisione, il drenaggio, l'identificazione e la legatura dei vasi sanguinanti (Chandrarahan 2008). Gli ematomi che si formano sopra l'elevatore dell'ano possono essere difficili da diagnosticare, e devono essere sospettati quando si rileva una disparità tra la perdita ematica "visibile", le condizioni cliniche e l'instabilità emodinamica della paziente. Circa la metà di questi ematomi compare subito dopo il parto con dolore al basso addome, e segni e sintomi di *shock*. Il trattamento conservativo è raccomandato solo quando la paziente è

emodinamicamente stabile, e l'ematoma si mantiene della stessa dimensione senza prova di rapida crescita valutabile ecograficamente (Lingam 2000). La paziente va monitorata attentamente e va instaurata una terapia antibiotica per prevenire un'infezione secondaria che potrebbe causare un ascesso.

In caso di aumento delle dimensioni dell'ematoma o di deterioramento emodinamico della paziente, si può ricorrere, ove disponibile un servizio di radiologia interventistica, alla embolizzazione arteriosa selettiva o a una laparotomia esplorativa per tentare di arrestare l'emorragia attraverso la legatura dei vasi sanguinanti. In caso di difficoltà, se si dispone di un servizio di radiologia interventistica, si può ricorrere all'embolizzazione arteriosa selettiva. In ogni caso va instaurata una terapia antibiotica ad ampio spettro.

Rottura d'utero

La rottura d'utero può verificarsi spontaneamente, o a seguito di pregressa isterotomia (Jacobs 2012). La gravità dell'emorragia dipende dall'estensione della rottura. La pregressa chirurgia uterina o il pregresso taglio cesareo, la somministrazione di ossitocina, l'uso della manovra di Kristeller e la presentazione anomala, sono tutti fattori di rischio per la condizione in esame.

I segni della **rottura d'utero intra partum** possono includere:

- **nella madre:** tachicardia e segni di *shock*, improvviso fiato corto, dolore addominale continuo, possibile dolore all'apice della spalla, dolorabilità uterina/sovrapubica, modificazione del contorno uterino, anello di Bandl patologico, arresto o mancata coordinazione delle contrazioni, ematuria franca, sanguinamento vaginale anomalo, apprezzamento alla palpazione addominale di piccole parti fetali al di fuori dell'utero;
- **nel feto:** tracciato cardiotocografico anormale, risalita del livello della parte presentata.

I segni della **rottura d'utero post partum** (Jacobs 2012) possono includere dolore, *shock*, distensione addominale e sanguinamento vaginale persistente, ed ematuria in caso di rottura estesa alla vescica.

La conferma della diagnosi è intraoperatoria. Il trattamento richiede il trasferimento urgente in sala operatoria, l'esecuzione di una laparotomia, la palpazione in anestesia della cavità uterina per identificare la sede della rottura, e la riparazione della rottura con sutura assorbibile a strati multipli. Una rottura del segmento inferiore dell'utero, che si presenta abitualmente in un utero con pregressa cicatrice, è spesso suscettibile di riparazione chirurgica. In caso di lesione ampia, difficile da suturare, e/o se è a rischio la stabilità del quadro emodinamico, è bene considerare l'opportunità di ricorrere a un'isterectomia.

È molto importante effettuare un'emostasi rapida perché, in caso di rottura d'utero, la donna può perdere una parte significativa del suo volume ematico totale nel giro di pochi minuti. Per arrestare l'emorragia, l'intervento rianimatorio deve essere intensivo e simultaneo all'approccio chirurgico (vedi sezione Rianimazione e monitoraggio, pag. 59) (Chandharan 2008).

Inversione uterina

L'inversione uterina si presenta spesso con i sintomi di un'emorragia del post partum, e può essere associata a emorragia e *shock* gravissimi.

Il ritardo nel trattamento aumenta il rischio di mortalità. Una sovradistensione uterina, una placentazione invasiva, un cordone ombelicale corto, la tocolisi, l'uso di ossitocina, la primiparità, la manovra di Kristeller, l'estrazione manuale della placenta, l'eccessiva trazione del cordone ombelicale e la manovra di Credè troppo vigorosa, rappresentano dei fattori di rischio per la condizione in esame (Jacobs 2012).

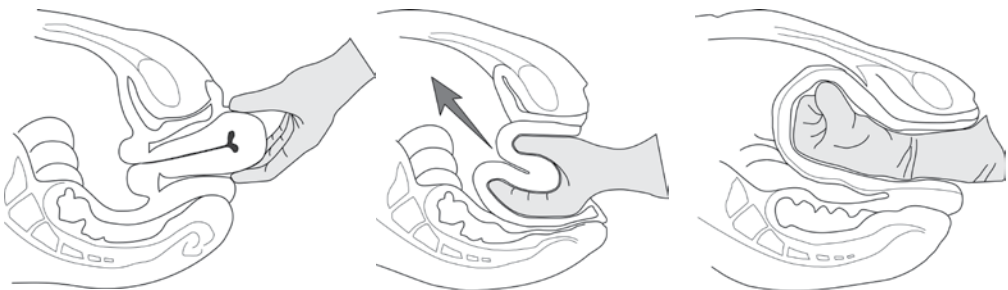
I segni dell'inversione uterina possono includere: l'insorgenza improvvisa di EPP, un fondo uterino assente o palpabile irregolarmente, una massa grigio bluastra all'introito vaginale in caso di inversione completa, l'instabilità emodinamica, algie a livello dei quadranti addominali inferiori durante il terzo stadio e uno *shock* sproporzionato rispetto alla perdita ematica rilevata.

La diagnosi si avvale di un esame bimanuale per localizzare il fondo uterino all'altezza del segmento uterino inferiore o in vagina. La tempestività nel riconoscimento e il successivo trattamento dell'inversione uterina condizionano la prognosi. Tanto più è rapida la riduzione dell'inversione tanto è maggiore la probabilità di successo in quanto in circa 30 minuti si ha la formazione del cercone cervicale, che potrebbe rendere impossibile la riduzione manuale.

Occorre sempre valutare l'opportunità di effettuare l'anestesia prima del riposizionamento del fondo. In caso di **rapida riduzione manuale**, se la placenta è *in situ* è raccomandato lasciarvela fin dopo la riduzione, per evitare di peggiorare l'emorragia. Afferrare il fondo sporgente con il palmo della mano (**Figura 8**), indirizzare le dita verso il fornice posteriore, e sollevare cautamente l'utero attraverso la pelvi nell'addome, in direzione dell'ombelico materno. Poiché sono stati osservati casi di reinversione spontanea, è consigliato il posizionamento di un *balloon* con zaffo vaginale. Una volta effettuata la riduzione, iniziare la terapia uterotonica per contrarre l'utero ed evitare una recidiva. Solo una volta effettuata la manovra di riduzione, tentare l'espulsione della placenta.

Nel caso si decida di ricorrere al **trattamento chirurgico** (Jacobs 2012), trasferire la donna in sala operatoria e somministrare tocolitici sotto anestesia per rilassare l'utero e la cervice. Se la placenta è *in situ*, estrarla manualmente con rapidità e applicare una

Figura 8. Manovra per risolvere manualmente l'inversione uterina



cauta pressione sul fondo uterino e riporlo nella posizione addominale. In caso di anello costrittivo tenace, considerare l'opportunità di una laparotomia per consentire una manipolazione vaginale e addominale del fondo. Dopo apertura laparotomica della cavità addominale, è possibile applicare delle pinze, il più possibile atraumatiche, a livello del fondo invertito imprimendo una delicata trazione verso l'alto, fino a correggere gradualmente l'inversione, mentre un secondo operatore può facilitare la procedura imprimendo una pressione dal basso verso l'alto non appena l'utero inizia ad essere riposizionato. Una volta ridotto, iniziare immediatamente una terapia uterotonica per contrarre l'utero e prevenire le recidive. Valutare l'opportunità di applicare una compressione bimanuale fin quando non sia ristabilito il tono dell'utero, e monitorare per assicurarsi che non si verifichino recidive.

Tessuto

Ritenzione di tessuti amniocoriali

• Quesito 8 •

Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento della EPP nel mancato distacco della placenta?

La presenza di frammenti placentari, o di membrane ritenute all'interno della cavità uterina, può ostacolare la regolare contrazione del miometrio e causare un'EPP.

Anche in caso di apparente integrità della placenta e completezza delle membrane all'ispezione visiva, in presenza di EPP la ritenzione di materiale tissutale deve essere sospettata e valutata, ed è quindi appropriato assicurarsi del regolare svuotamento della cavità uterina mediante esame clinico (NICE 2014, RCOG 2011) ed ecografico. È stato riportato che l'esplorazione della cavità uterina può essere eseguita avvolgendo una garza intorno al guanto, o mediante scovoli con tamponi montati su pinza ad anelli, per esercitare un'azione abrasiva sulle pareti della cavità. Se i frammenti placentari e delle membrane non possono essere rimossi manualmente, viene proposto il *curettage* con curette di grandi dimensioni, da eseguire con estrema cautela a causa del rischio di perforazione dell'utero (RCOG 2011). Questo intervento è doloroso e va eseguito in anestesia (NICE 2014).

Interpretazione delle prove

Gli studi disponibili sulla ritenzione di tessuti amniocoriali riguardano nella quasi totalità diagnosi e trattamento della emorragia secondaria (dopo 24 ore dal parto) del postparto. Nella pratica clinica, gli interventi per la ritenzione di frammenti placentari, o di membrane in caso di EPP primaria, sono rappresentati dallo svuotamento manuale della cavità uterina e/o da *curettage*, ma non sono disponibili prove che indichino un trattamento più efficace dell'altro.

Una revisione sistematica di studi osservazionali che ha valutato l'esito fertilità futura

in donne trattate con *curettage* o isteroscopia per persistenza di materiale amniocoriale dopo parto o aborto spontaneo, non ha osservato differenze nella frequenza di successivi concepimenti, nati vivi o aborti spontanei (Hooker 2016). Un unico studio prospettico, di piccole dimensioni, in donne con *curettage* nelle prime 24 ore dopo il parto, e rivalutate a distanza riporta la persistenza di materiale residuo e/o l'insorgenza di aderenze in circa la metà dei casi, ma non sono disponibili dati di confronto (Hrazdirova 2012).

RACCOMANDAZIONI

In presenza di EPP e di sospetta ritenzione di frammenti di tessuti amniocoriali, si raccomanda la esplorazione manuale della cavità uterina se le condizioni della donna lo consentono.

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

In presenza di EPP con ritenzione di frammenti placentari e delle membrane che non possono essere rimossi manualmente si raccomanda, se le condizioni della donna lo consentono, il *curettage* della cavità uterina con una curette di grandi dimensioni da eseguire con estrema cautela a causa del rischio di perforazione dell'utero.

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

In caso di esplorazione manuale o *curettage* della cavità uterina si raccomanda di spiegare alla donna che questo intervento può essere doloroso e si raccomanda di non procedere senza anestesia.

raccomandazione forte, prove di qualità molto bassa

Trattamento con uterotonici in caso di mancato distacco della placenta

Vengono classicamente descritti tre tipi di ritenzione di placenta, definiti in ordine crescente di morbosità come:

- placenta incarcerata o intrappolata – una placenta separata, che si è staccata completamente dall'utero, ma non è stata espulsa spontaneamente;
- placenta aderente alla parete uterina, ma separabile manualmente;
- placentazione anomala invasiva, in cui è presente un'invasione placentare del miometrio a causa di un difetto di placentazione.

In una revisione sistematica di studi osservazionali è stata osservata, nei parti vaginali, una prevalenza media di placenta ritenuta a 30 minuti pari a 2,7% in paesi ad alto reddito (tendenzialmente in aumento) e pari a 1,5% in paesi a basso reddito (Cheung 2011). La differenza di prevalenza tra i paesi maggiormente e meno industrializzati, e il trend temporale in aumento, sono probabilmente legati a differenze nei fattori di rischio ed epidemiologici.

È stato ipotizzato che la somministrazione di un farmaco uterotonico, per la prima volta o dopo somministrazione profilattica all'inizio del terzo stadio del travaglio, favorendo la contrazione miometriale nell'area retro-placentare, possa essere efficace in questa condizione.

Interpretazione delle prove

Sono state prese in esame 4 revisioni sistematiche di RCT. Negli studi condotti quasi esclusivamente in paesi industrializzati (Svezia e Paesi Bassi) inclusi in tre revisioni sistematiche di RCT con metanalisi (Duffy 2015, Abdel-Aleem 2015, Grillo-Ardila 2014), nessun trattamento farmacologico – uterotonici, prostaglandine e nitroglicerina, confrontato con placebo, è risultato in una riduzione statisticamente significativa dell'intervento di rimozione manuale della placenta, o di altri esiti critici. Neppure l'iniezione per via ombelicale di ossitocina, valutata in una revisione sistematica di RCT (Nardin 2012), è risultata associata a riduzione statisticamente significativa dell'intervento di rimozione manuale della placenta, o di altri esiti critici. Le prove di efficacia identificate nelle linee guida NICE (2014) e WHO (2012) per valutare benefici e danni del trattamento farmacologico della placenta ritenuta, sono tutte comprese in Duffy (2015), Grillo-Ardila (2014) e Nardin (2012). Non sono disponibili prove di efficacia dirette, e il NICE (2014) non considera la somministrazione di antibiotici in caso di rimozione manuale della placenta. Non sono state identificate prove che abbiano considerato diverse età gestazionali al parto nella valutazione di efficacia dei farmaci uterotonici – per via intramuscolare, endovenosa o intraombelicale – in presenza di placenta ritenuta.

RACCOMANDAZIONI

In presenza di placenta ritenuta senza sanguinamento, dopo 30 minuti, si raccomanda di:

- assicurare un accesso endovenoso spiegando alla donna perché esso sia necessario;
- non somministrare farmaci attraverso la vena ombelicale;
- non utilizzare di *routine* farmaci ossitocici per via endovenosa

In assenza di segni di distacco evitare manovre inappropriate per favorire il distacco precoce della placenta.

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

In presenza di placenta ritenuta senza sanguinamento, prima di procedere a rimozione manuale della placenta, si raccomanda di continuare l'osservazione per altri 30 minuti oltre i primi 30 intercorsi dall'espulsione del feto.

raccomandazione forte, prove di qualità molto bassa

In presenza di placenta ritenuta e sanguinamento persistente dopo parto vaginale si raccomanda di somministrare ossitocina (10 UI in bolo endovenoso lento, non meno di 1-2 minuti; non meno di 5 minuti in donne con rischio cardiovascolare) da associare a una terapia di mantenimento (ossitocina 10 UI ora in soluzione isotonica per 2 ore).

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

In presenza di placenta ritenuta e di emorragia grave e persistente dopo parto vaginale si raccomanda di:

- eseguire una esplorazione genitale per valutare l'opportunità di una rimozione manuale della placenta;
- spiegare alla donna che l'esplorazione può essere dolorosa, consigliare l'analgesia e verificare che essa sia efficace;
- non effettuare l'esplorazione uterina o la rimozione manuale della placenta senza anestesia.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

In caso di rimozione manuale della placenta dopo parto vaginale si raccomanda la somministrazione di una singola dose di antibiotici prima/durante l'esecuzione della procedura (ampicillina o cefalosporine di prima generazione).

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del *panel*

Placentazione anomala invasiva

• Quesito 9 •

Quali strumenti sono efficaci nell'identificare le donne a rischio di EPP per placentazione anomala invasiva?

Placenta anomala invasiva è il termine clinico con il quale viene definita una placenta che non si separa spontaneamente al momento del parto e non può essere rimossa senza provocare una eccessiva perdita di sangue (Collins 2016). In letteratura, il termine generico placenta **accreta** viene ancora impiegato per descrivere le condizioni cliniche in cui una parte della placenta, o l'intera placenta, invade e diviene inseparabile dalla parete uterina (Kayem 2014). In realtà, il termine placenta accreta sarebbe appropriato unicamente in presenza di villi coriali che invadono solo parzialmente il miometrio, mentre l'invasione completa del miometrio sarebbe meglio definita da placenta **incrcta**, e quello della sierosa e, occasionalmente, di organi adiacenti come la vescica, dal termine placenta **percreta** (ACOG 2012). Clinicamente, la placentazione anomala invasiva costituisce una grave complicazione del parto, quando la mancata separazione della placenta dalla parete uterina è seguita da una massiccia emorragia ostetrica, che può portare a coagulopatia da consumo la quale – nei casi più gravi – può evolvere in coagulazione intravascolare disseminata, necessità di isterectomia, lesione chirurgica di ureteri, vescica, intestino o strutture neurovascolari, sindrome da distress respiratorio dell'adulto, reazione trasfusionale acuta, squilibrio elettrolitico e insufficienza renale (ACOG 2012). Informazioni più recenti sulla frequenza di placentazione anomala invasiva derivano dal Sistema di Sorveglianza della grave morbosità materna del Regno Unito, *United Kingdom Obstetric Surveillance System* (UKOSS), in cui sono stati registrati 134 casi confermati di placenta accreta/incrcta/percreta in 798.634 parti, pari a una incidenza stimata di 1,7/10.000 (IC 95%: 1,4-2,0) nella popolazione generale, 0,3/10.000 (IC 95%: 0,2, 0,5) nelle donne senza precedente taglio cesareo e 9/10.000 (IC 95%: 8,11) in portatrici di cicatrice uterina, il che depone per un rischio sovrastimato nel contesto di studi mono- o multi-centrici e, allo stesso tempo, indica che l'anamnesi di cicatrice uterina moltiplica per 30 il rischio di placentazione anomala invasiva (Fitzpatrick 2012). Uno studio di popolazione, condotto in Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia, non compreso nella revisione sistematica in Kayem e Keita 2014, ha identificato 205 casi di placentazione anomala invasiva in associazione con laparotomia, corrispondenti a un tasso di 3,4/10.000 parti (Thurn 2016).

I principali fattori di rischio per la placentazione anomala invasiva sono la placenta

previa e il precedente taglio cesareo. In particolare, nelle donne sottoposte a precedenti TC è opportuno ricorrere ad un attento *screening* ecografico della gravidanza su cicatrice isterotomica (*scar pregnancy*), che può evolvere in placentazione anomala invasiva. Il termine gravidanza su cicatrice isterotomica (*scar pregnancy*), già descritto nel capitolo “Prevenzione dell’EPP”, designa una gravidanza impiantata sulla cicatrice di uno o più pregressi tagli cesarei che può evolvere in placenta previa e in placentazione anomala invasiva. La sezione dedicata (pag. 33) descrive le opportunità di *screening* mediante ecografia nei diversi trimestri della gravidanza. Altri fattori di rischio riportati in letteratura sono l’età materna >35 anni, la multiparità, la fecondazione *in vitro*, l’anamnesi di chirurgia uterina con interessamento dell’endometrio, l’anamnesi di revisione della cavità uterina e di placenta accreta (Kayem 2014, Sentilhes 2016).

La diagnosi prenatale permette di programmare la presa in carico multidisciplinare ed è risultata associata a una migliore prognosi (Kayem 2014). La diagnosi può essere suggerita da una combinazione di immagini 2D e *color doppler* a ultrasuoni (Sentilhes 2016).

In caso di sospetta o accertata diagnosi di placentazione anomala invasiva occorre offrire un *counselling* alla gravida e a una sua persona di fiducia, fornendo informazioni chiare su ciò che sta accadendo e sul rischio di mortalità e grave morbosità materna associato alla condizione anche nei setting assistenziali dotati della migliore organizzazione per fronteggiare l'emergenza.

Il momento ottimale del parto per le donne con placentazione anomala invasiva è tuttora controverso e le prove di efficacia non offrono una soluzione unanimemente condivisa. Una revisione sistematica della letteratura (Sentilhes 2013) comprende un ampio studio multicentrico nel quale il 23,9% (27/113) delle gravidanze in donne con placenta accreta e per le quali era stato precedentemente programmato un taglio cesareo è esitato in taglio cesareo di emergenza. La scelta di anticipare l'epoca del taglio cesareo si deve confrontare con i rischi feto-neonatali legati alla nascita pretermine iatrogena: la revisione (Sentilhes 2013) include uno studio di confronto degli esiti neonatali fra donne in cui non era stata diagnosticata una placenta accreta in epoca prenatale (n=37; età gestazionale media al parto 33,9±1,1 settimane) e donne in cui invece la presenza di placenta accreta era stata diagnosticata prima del parto (n=62; età gestazionale media al parto 34,7±1,2 settimane).

Nelle donne con diagnosi prenatale di placenta accreta sono stati osservati tassi più elevati, in misura statisticamente significativa, di ricovero in terapia intensiva neonatale (86% *versus* 60%) e di durata del ricovero ospedaliero (10,7±1,9 *versus* 6,9±2,1 giorni). Il *timing* della pianificazione del parto in caso di sospetta placentazione anomala invasiva è quindi particolarmente complesso: più bassa è l'epoca gestazionale di programmazione del parto, maggiori sono i rischi neonatali, mentre al crescere dell'epoca gestazionale aumenta il rischio di emorragia ante partum materna. Se, in presenza di sanguinamento ante partum in cui l'emorragia sia recidivante e grave, può essere opportuno anticipare la programmazione del parto anche prima di 34 settimane, in caso di paziente asintomatica la scelta non è indicata in maniera univoca. La linea guida di ACOG, sulla base di studi retrospettivi e di bassa qualità (Kayem 2014), conclude che il migliore esito combinato materno-neonatale sia quello ottenuto in donna stabile con un parto programmato a

34 settimane (ACOG 2012). Sulla base di una valutazione delle prove disponibili e del rapporto beneficio/danno dell'intervento, la linea guida di *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* raccomanda, in donne asintomatiche, di non intervenire prima di 36-37 settimane di gestazione (RCOG 2011). Il razionale di questa raccomandazione è costituito dalla considerazione che, pur essendo la placenta previa e la placenta accreta associate con parto pretermine, partorendo il 40% delle donne con queste condizioni prima di 38⁺⁰ settimane di gestazione, solo la scelta di programmare il taglio cesareo a 32 settimane di età gestazionale potrebbe evitare tutti i casi di inizio spontaneo del travaglio. Indicazioni in parte sovrapponibili propone la linea guida di *Collège national des gynécologues et obstétriciens français* (CNGOF) che raccomanda di condividere con i genitori la scelta dell'epoca del parto che dovrebbe essere pianificata dopo 34⁺⁰ settimane e prima di 38⁺⁰ settimane, valutando caso per caso e tenendo in considerazione età gestazionale, organizzazione dell'ospedale e rischio di emorragia (Sentilhes 2016). In questo contesto assistenziale, la donna deve soggiornare in un'abitazione prossima a un ospedale ed essere sempre accompagnata da una persona che possa condurla rapidamente nel nosocomio. È raccomandata in questi casi la somministrazione profilattica di cortisonici per la maturazione polmonare fetale.

Interpretazione delle prove

La placentazione anomala invasiva è una condizione gravata da alta mortalità e morbosità, anche in strutture dotate di risorse professionali e strutturali ottimali, poiché la chirurgia di questa condizione è associata a emorragia persistente, cistotomia, danni ureterali e lesioni intestinali, che si traducono in tassi di ricovero in terapia intensiva compresi fra 25% e 50% dei casi, con ulteriori rischi di infezione da polmonite e cateteri invasivi (Silver 2015, Silver Barbour 2015).

I principali fattori di rischio per la placentazione anomala invasiva sono la placenta previa e il precedente taglio cesareo. In particolare, nelle donne sottoposte a precedenti TC è opportuno ricorrere ad un attento *screening* ecografico della gravidanza su cicatrice isterotomica (*scar pregnancy*), condizione che può evolvere in placentazione anomala invasiva. Altri fattori di rischio riportati in letteratura sono l'età materna >35 anni, la multiparità, la fecondazione *in vitro*, l'anamnesi di chirurgia uterina con interessamento dell'endometrio, l'anamnesi di revisione della cavità uterina e di placenta accreta (Kayem 2014, Sentilhes 2016). La diagnosi prenatale permette di programmare la presa in carico multidisciplinare, ed è risultata associata a una migliore prognosi (Kayem e Keita 2014). La diagnosi può essere suggerita da una combinazione di immagini 2D e *color doppler* a ultrasuoni (Sentilhes 2016).

Il trattamento ante e intra partum della placentazione anomala invasiva non è standardizzato, e non sono disponibili conoscenze sufficientemente robuste da consentire di raccomandare una strategia rispetto a un'altra (Silver 2015, Silver Barbour 2015).

Per contenere mortalità e morbosità materne, il parto deve avvenire in un ospedale con le risorse e le competenze necessarie, che includono centro trasfusionale, anestesisti con esperienza nella cura di pazienti ostetriche in condizioni critiche, chirurghi con

esperienza in spazio retroperitoneale, vescica, uretere e intestino, e radiologi interventisti (Silver 2015, Silver Barbour 2015).

Il trattamento di scelta, in assenza di desiderio di ulteriori gravidanze, è rappresentato dal cesareo demolitore; il trattamento conservativo è possibile, lasciando la placenta *in situ* (Kayem 2014). Questa opzione è in particolare raccomandata se la diagnosi di anomala invasione placentare è fatta solo al momento del taglio cesareo e se non vi sono adeguate risorse disponibili (*team* esperto e congrua quantità di sangue in sala operatoria) (Silver 2015, Silver Barbour 2015). In caso di placentazione anomala invasiva diagnosticata al momento del parto, il tentativo di rimozione forzata della placenta va evitato, e il trattamento dell'eventuale emorragia è analogo a quello di altre cause di EPP (Sentilhes 2016).

È possibile anche un trattamento conservativo con parziale resezione della parete uterina sede della invasione anomala dopo scollamento della vescica e ricostruzione della parete uterina anteriore residua (Placios-Jaraquemada 2012). In analogia a questa tecnica chirurgica conservativa, recentemente è stata proposta la “*Triple P procedure*” che consente di ricostruire l'utero dopo una resezione della parete uterina sede della invasione placentare, senza alcun tentativo di separazione della placenta e senza alcuna manovra di scollamento della vescica dalla parete uterina invasa (Teixidor Viñas 2015).

Il *timing* della pianificazione del parto in caso di sospetta placentazione anomala invasiva è particolarmente complesso e richiede un attento bilanciamento dei rischi materni e fetali.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di indagare la localizzazione placentare in tutte le donne, in occasione dell'ecografia di *screening* del secondo trimestre e, qualora indicata, in occasione di quella del terzo trimestre.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di determinare in tutte le donne con precedente taglio cesareo la localizzazione della sede di impianto del sacco gestazionale, in occasione dell'ecografia ostetrica del I trimestre per escludere una gravidanza su cicatrice da taglio cesareo.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

In caso di sospetta placentazione anomala invasiva o di maggiore rischio per la presenza di placenta previa anteriore che ricopre l'orifizio uterino interno o presenta il margine inferiore a <2 cm da esso in donna con precedente taglio cesareo, si raccomanda di condividere con la donna decisioni e modalità assistenziali, da valutare caso per caso, tenendo in considerazione l'età gestazionale, l'organizzazione dell'ospedale e il rischio di emorragia.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

In caso di sospetta placentazione anomala invasiva si raccomanda di pianificare il parto a età gestazionale compresa fra 34⁺⁰ e 38⁺⁰ settimane tenendo conto del rischio di emorragia e dell'organizzazione dell'ospedale.

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

In caso di sospetta placentazione anomala invasiva e cesareo demolitore programmato si raccomanda di eseguire l'intervento in un presidio con risorse professionali e strutturali adeguate.

raccomandazione forte, prove di qualità molto bassa

Nel trattamento della placentazione anomala invasiva si raccomanda di non utilizzare manovre e tecniche di rimozione della placenta.

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

Nel trattamento conservativo della placentazione anomala invasiva l'uso di metotrexato non è raccomandato.

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

Si raccomanda di assecondare le donne che – dopo avere ricevuto le informazioni relative al rischio di ricorrenza e alle complicazioni associate – desiderano il trattamento conservativo.

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

Trombina

Coagulazione intravascolare disseminata (CID)

La coagulazione intravascolare disseminata (CID) è una sindrome caratterizzata dall'attivazione sistemica della coagulazione, con il formarsi di depositi intravascolari di trombina e fibrina che determinano la trombosi di vasi di piccolo e medio calibro con conseguente disfunzione d'organo e sanguinamento (Taylor 2004, Wada 2001). La condizione può presentarsi sotto forma di sanguinamento, insufficienza d'organo, sanguinamento massivo o in maniera asintomatica. Il diverso quadro clinico dipende dall'alterazione che sostiene la coagulopatia, ad esempio una sepsi, una patologia ostetrica, epatica o un trauma.

La CID è una condizione patologica sempre “secondaria” cioè associata ad altre condizioni cliniche in grado di attivarla che in ambito ostetrico possono essere l'embolia di liquido amniotico, la sepsi e i casi gravi di distacco di placenta e di preeclampsia, mentre non è frequente nell'EPP (Levi 2013). Tuttavia un sanguinamento massivo di qualsiasi eziologia, in caso di sottostima della perdita ematica e/o di diagnosi tardiva, si può associare a CID, confermando l'importanza di un riconoscimento precoce dell'EPP (Shields 2015). Occorre distinguere la coagulopatia da consumo nella quale il deficit emocoagulativo è conseguente alla perdita di fattori della coagulazione a causa dell'emorragia senza alcuna attivazione della coagulazione all'interno del circolo, dalla CID in cui esiste un'attivazione primaria intravascolare della coagulazione che porta, solo secondariamente, a consumo di fattori della coagulazione. Dal punto di vista ostetrico, più che rianimatorio, tale distinzione è cruciale anche in termini prognostici. La coagulopatia da consumo si verifica infatti a seguito di una importante emorragia che produce un consumo eccessivo dei fattori della coagulazione e non causa atonia uterina. La CID, al contrario, viene

sempre scatenata da una patologia primaria (preeclampsia, sepsi, distacco di placenta, embolia di liquido amniotico, ritenzione di feto morto) che la attiva e, tramite i prodotti di degradazione del fibrinogeno/fibrina (FDP) circolanti, può causare atonia uterina. In conseguenza di questa distinzione patogenetica, in caso di CID il clinico deve aspettarsi sempre l'insorgenza di una atonia uterina che andrà ad aggravare il quadro clinico, mentre in caso di coagulopatia da consumo l'atonia non complicherà il quadro clinico, tranne quando l'atonia è primariamente la causa dell'emorragia (Linee Guida AIPE 2013).

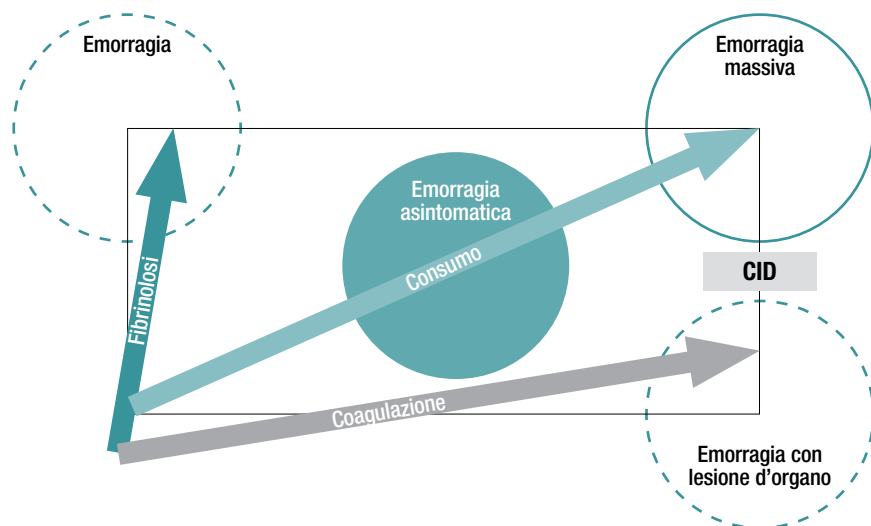
Va inoltre sempre ricordato che in caso di emorragia grave e persistente la coagulopatia da diluizione può svilupparsi quale esito della rapida somministrazione di cristalloidi e/o colloidi utilizzati nell'emergenza per il ripristino del volume circolante, con conseguente diluizione dei fattori della coagulazione e delle piastrine; è pertanto importante sostituire i fluidi con trasfusione di emazie e altri emocomponenti/emoderivati prima possibile (vedi sezione Terapia trasfusionale per il supporto al controllo dell'EPP in atto, pag. 66).

Le anomalie del sistema emostatico in pazienti con CID possono essere ricondotte alla somma di due diverse componenti, che possono essere rappresentate come vettori: ipercoagulabilità e fibrinolisi (Figura 9).

Come descritto nella figura, in caso di predominanza del vettore della iperfibrinolisi il sintomo principale della CID è il sanguinamento, come si osserva spesso in pazienti affette da patologia ostetrica. Quando è il vettore dell'ipercoagulabilità a predominare, il principale sintomo è dato dalla disfunzione d'organo come accade frequentemente nelle sepsi. Quando entrambi i vettori sono attivi e forti si verifica invece un sanguinamento massivo che, senza una tempestiva terapia trasfusionale, può portare al decesso. In caso

Figura 9. Meccanismi patogenetici prevalenti e manifestazioni cliniche corrispondenti in caso di CID

(modificato da Wada 2014)



invece di un'azione debole da parte di entrambi i vettori, parliamo di CID asintomatica o compensata.

A differenza dei disordini emocoagulativi congeniti (vedi sezione Prevenzione, Malattie emorragiche congenite, pag. 38) che sono legati al deficit di un singolo fattore, la CID ha un'eziologia multipla. In caso di EPP la coagulopatia riconosce un'origine da diluizione, da consumo disseminato e/o da aumento della fibrinolisi (Allard 2014, Collis 2015, Levi 2013, Thachil 2009, Bonnar 1970).

Diagnosi

Non esiste un singolo *test* di laboratorio in grado di confermare o escludere la diagnosi di CID. Per questo motivo è di fondamentale importanza valutare sia le condizioni cliniche che i risultati dei *test* di laboratorio. Va inoltre considerato che la coagulopatia è caratterizzata da un quadro dinamico in continua evoluzione clinica e laboratoristica, rispetto al quale i *test* di laboratorio rappresentano solo un'istantanea suscettibile di rapido mutamento. La condizione clinica sottostante la CID può, a sua volta, interferire con i risultati dei *test* di laboratorio. Tuttavia, nella maggior parte dei casi di sospetta coagulopatia, è possibile ricorrere alla combinazione di *test* ripetuti per diagnosticare con ragionevole certezza lo squilibrio coagulativo (Bick 1996, Levi 1999, Toh & Dennis 2003). Più del valore assoluto dei singoli parametri presi in esame, è il loro andamento in controlli seriati nel tempo che aiuta nella diagnosi.

Quattro linee guida sulla diagnosi e il trattamento della CID (Levi 2009, Wada 2010, Di Nisio 2012, Wada 2013), considerate in una revisione del 2014 (Wada 2014), raccomandano l'utilizzo di uno *score* per la diagnosi di CID. L'*International Society for Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) nei casi in cui il disordine sottostante la coagulopatia sia noto, propone l'uso di uno *score* diagnostico che utilizza *test* di laboratorio facilmente disponibili, e che è risultato sensibile alla CID a eziologia infettiva e non infettiva (Gando 2005, Matsumoto 2006).

Recentemente è stato proposto uno *score* per la diagnosi di CID per le donne in gravidanza sulla base di uno studio retrospettivo *population-based* che ha incluso 19.889 donne e 24.639 parti, 87 dei quali complicati da CID (Erez 2014). Lo *score* si basa su tre parametri: differenza del tempo di protrombina (PT), conta piastrinica e fibrinogenemia. I risultati dello *score* sono basati sui risultati di una regressione logistica realizzata nell'ambito di uno studio osservazionale retrospettivo, che non permette una validazione conclusiva della sua predittività, tuttavia si tratta del primo *score* modificato per la popolazione ostetrica che apre interessanti prospettive per la pratica clinica. La sensibilità per la diagnosi di CID è risultata pari all'88% e la specificità al 98%; l'elevato rapporto di verosimiglianza positivo ($LR+=26,7$) mostrato dallo *score* suggerisce che pazienti con un punteggio pari o superiore a 26 abbiano un'elevata probabilità di essere affette da CID (Erez 2014).

I *test* di laboratorio utilizzati per la valutazione dell'assetto della coagulazione comprendono: la conta piastrinica, il tempo di protrombina (PT), il tempo di trombolastina parziale attivata (aPTT) e la concentrazione plasmatica di fibrinogeno con il metodo Clauss (Solomon 2012). Il D-dimero, in quanto fisiologicamente aumentato durante la

gestazione, non ha utilità diagnostica validata in questo specifico setting (Erez 2014). Al di là degli *score* diagnostici che non risultano ancora sufficientemente validati anche per la difficoltà del loro impiego durante l'emergenza, è fondamentale inquadrare tempestivamente la patologia sottostante responsabile dell'insorgenza della CID. La precedente diagnosi di preeclampsia, sepsi, distacco di placenta, embolia di liquido amniotico o ritenzione di feto morto devono necessariamente far pensare a una CID ancor prima di disporre delle risposte degli esami di emocoagulazione, soprattutto nei casi in cui dovesse associarsi la comparsa di una atonia uterina.

La coagulopatia può avere un'evoluzione rapida, e la ripetizione dei *test* e l'osservazione del loro andamento nel tempo sono più utili di una singola determinazione. Prove di qualità non elevata suggeriscono che non vi è una strategia di monitoraggio migliore delle altre. L'assetto emostatico può essere monitorato nel tempo mediante osservazione clinica, valutazione di PT/aPTT, dosaggio del fibrinogeno, conta piastrinica e utilizzo del monitoraggio *point of care* (POCT) basato su tromboelastografia (TEG), o tromboelastometria (ROTEM) (Solomon 2012).

È opportuno tenere presente che:

- nelle pazienti con EPP sia il PT che l'aPTT da soli sembrano poco utili nel monitoraggio della coagulazione. Una recente *review* su 18.501 parti condotta nel Regno Unito ha identificato 456 casi di EPP con perdita ematica >1.500 ml, in cui il PT non correlava con il volume ematico perso e l'aPTT correlava solo debolmente (de Lloyd 2011). Analoghi risultati di studi precedenti concludono che PT e aPTT non sono utili nel predire l'evoluzione dell'EPP da una forma moderata a una grave (Charbit 2007, Simon 1997);
- altri marcatori di emostasi, come l'antitrombina e la proteina C, sono spesso diminuiti nella CID e sembrano avere una valenza prognostica significativa (Conway & Rosenberg 1998, Faust 2001). Tuttavia, questi *test* non sono di norma disponibili in urgenza, e non sono né sensibili né specifici per la CID;
- i centri che utilizzano un monitoraggio *point of care* mediante tromboelastografia (TEG) o tromboelastometria (ROTEM) per guidare la trasfusione di emocomponenti in corso di EPP maggiore non controllata devono assicurarsi che l'algoritmo del protocollo trasfusionale sia stato validato, e che sia effettuato un periodico controllo di qualità del sistema (RCOG 2015). Non essendo infatti disponibili prove solide sull'utilizzo di queste metodiche in caso di EPP maggiore non controllata né in corso di CID, se un centro clinico non ha una particolare esperienza nell'utilizzo di TEG/ROTEM, è preferibile utilizzare esami di laboratorio tradizionali ripetuti a intervalli regolari durante l'EPP per guidare la trasfusione di emocomponenti (RCOG 2015).

Trattamento

Quattro linee guida su diagnosi e trattamento della CID considerate nella revisione di Wada (2014), pur in assenza di prove di alta qualità, concordano sulla necessità di

trattare primariamente la causa sottostante responsabile dell'insorgenza della CID per ottenere, nella maggior parte dei casi, la sua risoluzione spontanea.

In caso di pazienti con **EPP maggiore persistente**, il ricorso alla terapia trasfusionale in corso di CID è guidato dalle stesse prove riportate nella sezione Terapia trasfusionale, pag. 66, per il supporto al controllo dell'EPP in atto ed è orientato dalle medesime raccomandazioni di buona pratica clinica per quanto riguarda: la trasfusione di emazie, il plasma fresco congelato, la trasfusione di piastrine, la concentrazione di fibrinogeno plasmatico da mantenere in corso di EPP, il ricorso ad altri agenti emostatici. Anche gli obiettivi di laboratorio predefiniti per orientare la gestione dell'emorragia maggiore sono i medesimi.

Ai fini del trattamento della CID è opportuno sottolineare in questa sezione alcuni aspetti:

- per quanto riguarda i fattori relativi alle precondizioni dell'emostasi (pH, temperatura, infusioni di liquidi, etc.) si rimanda alla sezione Trattamento della EPP, pag. 57, dove sono presentati in maniera esaustiva;
- la terapia con emocomponenti è fortemente indicata nelle pazienti con sanguinamento persistente, in quelle che richiedono procedure invasive o nelle pazienti a rischio per complicanze legate al sanguinamento, mentre non dovrebbe essere istituita unicamente sulla base dei risultati dei *test* di laboratorio. La valutazione dei parametri di laboratorio relativi alla coagulazione presenta infatti due limiti principali: i risultati spesso non sono disponibili nel momento in cui si deve prendere una decisione in merito al rimpiazzo degli emocomponenti; le prove a supporto delle modalità di trasfusione del plasma e degli emoderivati, sia come tempi che come quantità, sono deboli (Chandler 2010, Cotton 2011);
- l'utilizzo di plasma fresco congelato comporta una trasfusione di componenti del sangue con un livello minore di fibrinogeno e di altri fattori della coagulazione, rispetto a quelli circolanti (Wikkelsø 2015, Collins 2015). Nelle pazienti sottoposte a trasfusioni massive, il plasma può determinare un rischio di sovraccarico di fluidi (edema, compromissione respiratoria, sindrome del compartimento addominale) e aumentare il rischio di disfunzione multipla d'organo;
- in pazienti con emorragia in atto e PT e aPTT prolungato, la somministrazione di plasma fresco congelato può essere utile. Non dovrebbe essere tuttavia utilizzato sulla base dei soli dati laboratoristici, ma in caso di sanguinamento attivo o necessità di eseguire una procedura invasiva. Non vi è prova che l'infusione di plasma stimoli l'attivazione della coagulazione in atto (Levi 2009);
- il valore limite oltre il quale è indicato trasfondere piastrine dipende dalle condizioni cliniche della paziente. Le linee guida ISTH riportano un consenso alla trasfusione di piastrine per valori di $75 \times 10^9/L$ per mantenere un livello $>50 \times 10^9/L$ in caso di EPP in atto (RCOG 2009, Thomas 2010). È comunque raro rilevare una conta piastrinica $<75 \times 10^9/L$ in caso di EPP, e spesso questi livelli piastrinici si osservano in pazienti con un quadro di piastrinopenia precedente, di preeclampsia/eclampsia o di trombocito-

penia, o in presenza di sanguinamento da distacco di placenta o di embolia di liquido amniotico, o in caso di EPP maggiore con perdita ematica >4.000 ml.

Le donne con **EPP massiva e coagulopatia** devono ricevere eparina a basso peso molecolare come profilassi del tromboembolismo venoso (TEV) non appena possibile dopo il controllo del sanguinamento e la correzione della coagulopatia. È anche raccomandabile che, qualora la profilassi farmacologica non sia attuabile per un rischio emorragico troppo elevato, sia attuata una profilassi con mezzi meccanici (calze elastiche e/o compressione pneumatica intermittente).

La profilassi farmacologica dovrebbe essere continuata per almeno 7 giorni, e anche oltre qualora persistano fattori di rischio di TEV aggiuntivi, come ad esempio ridotta mobilità o infezioni. Tutti gli ospedali dovrebbero essere dotati di procedure condivise sulla profilassi del TEV con specifici riferimenti alla gravidanza (SFAR 2016).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di formulare la diagnosi di CID sia mediante una valutazione clinica sia attraverso gli esami di laboratorio che devono essere ripetuti per monitorare in maniera dinamica l'evoluzione del quadro clinico.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

In caso di insorgenza di CID si raccomanda il trattamento della condizione di base responsabile della coagulopatia.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Nelle donne con EPP massiva e coagulopatia si raccomanda di istituire una profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso con eparina a basso peso molecolare non appena il sanguinamento sia controllato e la coagulopatia corretta.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Nelle donne con EPP massiva e coagulopatia, si raccomanda di attuare una profilassi con mezzi meccanici (calze elastiche e/o compressione pneumatica intermittente) qualora la profilassi farmacologica del tromboembolismo venoso non sia attuabile per un rischio emorragico troppo elevato.

raccomandazione debole, prove di qualità bassa

Bibliografia

- Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA, Shaaban OM. Nitroglycerin for management of retained placenta. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11:CD007708.
- Abdul-Kadir R, McIntock C, Ducloy AS et al. Evaluation and management of postpartum hemorrhage: consensus from an international expert panel. *Transfusion* 2014; 54(7):1756-68.
- Abuhamad A. Morbidly adherent placenta. *Semin Perinatol* 2013; 37(5):359-64.
- ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108(4):1039-47.
- ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2012; 120(1):207-11.
- Ahmed S, Harrity C, Johnson S et al. The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage-an observational study. *Transfus Med* 2012; 22(5):344-9.
- Ahonen J, Jokela R, Korttila K. An open non-randomized study of recombinant activated factor VII in major postpartum haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51(7):929-36.
- Ahonen J. The role of recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25(3):309-14.
- Akinbiyi AA, Olatunbosun OA. Emergency obstetric hysterectomies (how many are potentially preventable?): A 28-year experience in Saskatoon. *J Gynecol Surg* 2004; 20 (3):81-7.
- Alexander JM, Sarode R, McIntire DD et al. Whole blood in the management of hypovolemia due to obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2009; 113(6):1320-6.
- Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S et al. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. *Obstet Gynecol* 2007; 110(6):1270-8.
- Allard S, Green L, Hunt BJ. How we manage the haematological aspects of major obstetric haemorrhage. *Br J Haematol* 2014; 164(2): 177-88.
- An GH, Ryu HM, Kim MY et al. Outcomes of subsequent pregnancies after uterine compression sutures for postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2013; 122(3):565-70.
- Baruah M, Cohn GM. Efficacy of rectal misoprostol as second-line therapy for the treatment primary postpartum hemorrhage. *J Reprod Med* 2008; 53(3):203-6.
- Bateman BT, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S et al. Methylergonovine maleate and the risk of myocardial ischemia and infarction. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 459.e1-.e13.
- Bick RL, Baker WF. Diagnostic efficacy of the D-dimer assay in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Thromb Res* 1992; 65(6):785-90.
- Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: objective clinical and laboratory diagnosis, treatment, and assessment of therapeutic response. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22(1):69-88.
- Bisschop CN, Schaap TP, Vogelvang TE et al. Invasive placenta-tion and uterus preserving treatment modalities: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284(2):491-502.
- Blanc J, Courbiere B, Desbriere R et al. Uterine-sparing surgical management of postpartum hemorrhage: is it always effective? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 285(4):925-30.
- B-Lynch C, Coker A, Lawal AH et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(3):372-5.
- Bonnar J, McNicol GP, Douglas AS. Coagulation and fibrinolytic mechanisms during and after normal childbirth. *Br Med J* 1970; 2:200-3.
- Bonnet MP, Deneux-Tharaux C, Dupont C et al. Transfusion practices in postpartum hemorrhage: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 92:404-1.
- Bowman ZS, Eller AG, Kennedy AM et al. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(2):177.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011; 118(Suppl 1):1-203.
- Carr JM, McKinney M, McDonagh J. Diagnosis of disseminated intravascular coagulation. Role of D-dimer. *Am J Clin Pathol* 1989; 91:280-7.
- Chan LL, Lo TK, Lau WL et al. Use of second-line therapies for management of massive primary postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 122:238-43.
- Chandrarahan E, Arulkumar S. Surgical aspects of postpartum haemorrhage *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(6):1089-102.
- Charbit B, Mandelbrot L, Samain E et al. PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2):266-73.
- Chauleur C, Cochery-Nouvellon E, Mercier E et al. Analysis of the venous thromboembolic risk associated with severe postpartum haemorrhage in the NOHA First cohort. *Thromb Haemost* 2008; 100:773-9.

- Chaleur C, Fanget C, Tourne G et al. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum Reprod* 2008; 23:1553-9.
- Cheong JY, Kong TW, Son JH et al. Outcome of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage: a retrospective review of 117 cases. *Obstet Gynecol Sci* 2014; 57(1):17-27.
- Cheung WM, Hawkes A, Ibish S et al. The retained placenta: historical and geographical rate variations. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(1): 37-42.
- Cho Y, Rizvi C, Uppal T et al. Ultrasonographic visualization of balloon placement for uterine tamponade in massive primary postpartum hemorrhage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32(5):711-3.
- Collins P, Abdul-Kadir R, Thachil J. Subcommittees on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis and on Disseminated Intravascular Coagulation. Management of coagulopathy associated with postpartum hemorrhage: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14(1):205-10.
- Collins S L, Ashcroft A, Braun T et al. on behalf of the European Working Group on Abnormally Invasive Placenta (EW-AIP). Proposal for standardized ultrasound descriptors of abnormally invasive placenta (AIP). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47:271-75.
- Collis RE, Collins PW. Haemostatic management of obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70: 78-86.
- Condous GS, Arulkumaran S, Symonds I et al. The tamponade test for massive postpartum haemorrhage. *Obstet Gynecol* 2003; 104(4):767-72.
- Conway EM, Rosenberg RD. Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cells. *Molec Cell Biol* 1988; 8:5588-92.
- Cowan AD, Miller ES, Grobman WA. Subsequent pregnancy outcome after B lynch suture placement. *Obstet Gynecol* 2014; 124(3):558-61.
- CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9734):23-32.
- CRASH-2 collaborators, Roberts I, Shakur H, Afolabi A et al. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377(9771):1096-101.
- D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J et al. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:8-16.
- Denninger MH, de Prost D for the PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5:266-73.
- Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B et al. Italian Society for Thrombosis and Haemostasis: Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian society for haemostasis and thrombosis (SISST). *Thromb Res* 2012; 129(5):e177-84.
- Diemert A, Ortmeyer G, Hollwitz B et al. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(1):65.
- Dildy GA, Belfort MA, Adair CD et al. Initial experience with a dual-balloon catheter for the management of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(2):136.
- Doumouchtsis SK, Nikolopoulos K, Talaulikar VS et al. Menstrual and fertility outcomes following the surgical management of postpartum hemorrhage: a systematic review. *BJOG* 2014; 121:382-88.
- Doumouchtsis SK, Papageorgiou AT, Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62(8):540-7.
- Doumouchtsis SK, Papageorgiou AT, Vernier C et al. Management of postpartum hemorrhage by uterine balloon tamponade: prospective evaluation of effectiveness. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(8):849-55.
- Doumouchtsis SK, Papageorgiou AT. Managing massive postpartum haemorrhage. *BJOG* 2009; 116(12):1687-8.
- Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(3):275-7.
- Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care* 2011; 15(2):R117.
- Duffy JM, Mylan S, Showell M. et al. Pharmacologic intervention for retained placenta: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015; 125(3):711-8.
- Erez O, Novack L, Beer-Weisel R et al. DIC score in pregnant women - a population-based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One* 2014; 9(4): e93240.
- Faust SN, Levin M, Harrison OB et al. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. *N Eng J Med* 2001; 345(6), 408-16.
- Ferrazzani S, Iadarola R, Perrelli A et al. Use of an intrauterine inflated catheter balloon in massive post-partum hemorrhage: a series of 52 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:1603-10.
- Fiori O, Deux JF, Kambale JC et al. Impact of pelvic arterial embolization for intractable postpartum hemorrhage on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(4):384.
- Fitzpatrick K, Sellers S, Spark P et al. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG* 2014; 121:62-70.

- Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P et al. Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study. *PLoS One* 2012; 7:e52893.
- Forna F, Miles AM, Jamieson DJ. Emergency peripartum hysterectomy: a comparison of cesarean and postpartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1440-4.
- Fox KA, Shamshirsaz AA, Carusi D et al. Conservative management of morbidly adherent placenta: expert review. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:755-60.
- Franchini M, Franchi M, Bergamini V et al. The use of recombinant activated FVII in postpartum hemorrhage. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53(1):219-27.
- Franchini M, Franchi M, Bergamini V et al. A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34(1):104-12.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ et al. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003; 361(9353):201-5.
- FRPC. French Regional Pharmacovigilance Centre. Misoprostol: serious cardiovascular events, even after a single dose. *Prescrire Int* 2015; 24(162):183-4.
- Gaia G, Chabrot P, Cassagnes L et al. Menses recovery and fertility after artery embolization for PPH: a single-center retrospective observational study. *Eur Radiol* 2008; 19:481-7.
- Gando S, Wada H, Asakura H et al. Evaluation of new Japanese diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation in critically ill patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11(1):71-6.
- Ganguli S, Stecker MS, Pyne D et al. Uterine artery embolization in the treatment of postpartum uterine hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 22:169-76.
- Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG* 2009; 116:748-57.
- Gyamfi C, Berkowitz RL. Management of pregnancy in a Jehovah's Witness. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34(3):357-65.
- Glaze S, Ekwala P, Roberts G et al. Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. *Obstet Gynecol* 2008; 111:732-8.
- Greer I, Lang G, Patel N. The management of postpartum haemorrhage. Aberdeen: Scottish Obstetric Guidelines and Audit Projects 1998.
- Grillo-Ardila CF, Ruiz-Parra AI, Gaitán HG et al. Prostaglandins for management of retained placenta. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 16; 5:CD010312.
- Gronvall M, Tikkanen M, Tallberg E et al. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 92:433-8.
- Hardeman S, Decroisette E, Marin B et al. Fertility after embolization of the uterine arteries to treat obstetrical hemorrhage: a review of 53 cases. *Fertil Steril* 2010; 94:2574-9.
- Haute Autorité de Santé. Guidelines for clinical practice - Postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004; 33(8):4S6-4S136.
- Hayman RG, Arulkumaran S, Steer PJ. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2002; 99:502-6.
- Henry DA, Carless PA, Moxey AJ et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3):CD001886.
- Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7:CD006431.
- Hooker AB, Aydin H, Brölmann HA et al. Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review. *Fertil Steril* 2016; 105:156-64.
- Hrazdova L, Svabik K, Zizka Z et al. Should hysteroscopy be provided for patients who have undergone instrumental intrauterine intervention after delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91:514-7.
- Inoue S, Masuyama H, Hiramatsu Y. Efficacy of transarterial embolisation in the management of post-partum haemorrhage and its impact on subsequent pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54(6):541-5.
- Irish Guideline. Institute of Obstetricians and Gynaecologists Royal College of Physicians of Ireland and Irish Guideline n. 17. Directorate of Strategy and Clinical Programmes Health Service Executive. Clinical Practice Guideline Prevention and Management of Primary Postpartum Haemorrhage. Dublin: 2012.
- Jacobs A, Lockwood C, Barss V. Management of postpartum haemorrhage at vaginal delivery. UpToDate 2012. <http://www.uptodate.com>
- Kayem G, Keita H. Management of placenta previa and accreta. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2014; 43(10):1142-60.
- Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfirevic Z et al. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study. *BJOG* 2011; 118:856-64.
- Kayem G, Kurinczuk JJ, Alfirevic Z et al. Uterine compression sutures for the management of severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011; 117:14-20.
- Kettle C, Hills RK & Ismail KMK. Continuous versus interrupted sutures for repair of episiotomy or second degree tears. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD000947.

- Kidson-Gerber G, Kerridge I, Farmer S et al. Caring for pregnant women for whom transfusion is not an option. A national review to assist in patient care. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2016; 56(2):127-36.
- Kim TH, Lee HH, Kim JM et al. Uterine artery embolization for primary postpartum hemorrhage. *Iran J Reprod Med* 2014; 11:511-8.
- Kim YJ, Yoon CJ, Seong NJ et al. Failed pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage: clinical outcomes and predictive factors. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:703-9.
- Knight M. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage. *BJOG* 2007; 114:1380-7.
- Laas E, Bui C, Popowski T et al. Trends in the rate of invasive procedures after the addition of the intrauterine tamponade test to a protocol for management of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:281.
- Lavigne-Lissalde G, Aya AG, Mercier FJ et al. Recombinant human FVIIa for reducing the need for invasive second-line therapies in severe refractory postpartum hemorrhage: a multicenter, randomized, open controlled trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13(4):520-9.
- Ledee N, Ville Y, Musset D et al. Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 94:189-96.
- Leduc D, Senikas V, Lalonde AB et al. Clinical Practice Obstetrics Committee; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31(10):980-93.
- Lee HJ, Jeon GS, Kim MD et al. Usefulness of pelvic artery embolization in cesarean section compared with vaginal delivery in 176 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:103-9.
- Lee HY, Shin JH, Kim J et al. Primary postpartum hemorrhage: outcome of pelvic arterial embolization in 251 patients at a single institution. *Radiology* 2012; 264(3):903-9.
- Levi M, Ten CH. Disseminated intravascular coagulation. *N Eng J Med* 1999; 341(8), 586-92.
- Levi M, Toh CH, Thachil J et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145:24-33.
- Levi M. Pathogenesis and management of peripartum coagulopathic calamities (disseminated intravascular coagulation and amniotic fluid embolism). *Thromb Res* 2013; 131 (Suppl. 1):32-4.
- Levi M, Ten C.H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; 341:586-92.
- Lewis G (ed) . The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer- 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH, 2007.
- Likis FE, Sathe NA, Morgans AK et al. Management of postpartum hemorrhage. Comparative effectiveness review No. 151. AHRQ Publication No. 15-EHC013-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.
- Lingam K, Hood V, Carty M. Angiographic embolization in the management of pelvic haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:1176-78.
- Lone F, Sultan AH, Thakar R et al. Risk factors and management patterns for emergency obstetric hysterectomy over 2 decades. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 109:12-5.
- Mallaiah S, Barclay P, Harrod I et al. Introduction of an algorithm for ROTEMguided fibrinogen concentrate administration in major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70(2):166-75.
- Martin E, Legendre G, Bouet PE et al. Maternal outcomes after uterine balloon tamponade for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94(4):399-404.
- Matsubara S, Yano H, Ohkuchi A et al. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(4):378-85.
- Matsumoto T, Wada H, Nishioka Y et al. Frequency of abnormal biphasic aPTT clot wave - forms in patients with underlying disorders associated with disseminated intravascular coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(2):185-92.
- McCandlish R, Bowler U, Van Asten H et al. A randomised controlled trial of care of the perineum during second stage of normal labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1262-72.
- McLintock C, James AH. Obstetric hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2011; 9(8):1441-51.
- McMorrow RC, Ryan SM, Blunnie WP et al. Use of recombinant factor VIIa in massive post-partum haemorrhage. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25:293-8.
- Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:210-4.
- Mousa HA, Blum J, Abou El Senoun G, Senoun G et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2:CD003249.
- Nakamura Y, Tomura S, Tachibana K et al. Enhanced fibrinolytic activity during the course of hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 38: 90-6.
- Nardin JM, Weeks A, Carroli G. Umbilical vein injection for management of retained placenta. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3:CD006176.
- NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Intrapartum care: care of healthy women

and their babies during childbirth. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014.

O'Leary JA. Uterine artery ligation in the control of postcesarean hemorrhage. *J Reprod Med* 1995; 40:189-93.

Oleen MA, Mariano JP. Controlling refractory atonic postpartum hemorrhage with Hemabate sterile solution. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:205-8.

Palacios-Jaraquemada JM. Caesarean section in cases of placenta praevia and accreta. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013; 27(2):221-32.

Palacios-Jaraquemada JM. One-Step conservative surgery for abnormal invasive placenta (Placenta Accreta-Increta-Percreta), A Comprehensive Textbook of Postpartum Hemorrhage 2nd Edition 2012; 31:263-271.
<http://www.glowm.com>

Phillips LE, McLintock C, Pollock W et al. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg* 2009; 109(6):1908-15.

Poujade O, Zappa M, Letendre I et al. Predictive factors for failure of pelvic arterial embolization for postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117:119-23.

Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program. Primary postpartum haemorrhage. Queensland Government 2012.
<http://www.health.qld.gov.au/qcg>

RANZCOG. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of postpartum haemorrhage (PPH): College statement C-Obs 43 2011 (rivisto 2017).
<https://www.ranzcog.edu.au>

RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Postpartum haemorrhage, prevention and management (Green-top Guideline n. 52). London: RCOG, 2009.

RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management (Green-top Guideline No. 27). London: RCOG, 2011.

RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Blood transfusions in obstetrics (Green-top Guideline n. 47). London: RCOG, 2015.

Rizoli SB, Boffard KD, Riou B et al, the NovoSeven Trauma Study Group. Recombinant activated factor VII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis from two randomized trials. *Crit Care* 2006; 10(6): R178.

Roopnarinesingh R, Fay L, McKenna P. A 27 years review of obstetric hysterectomy *J Obstet Gynecol* 2003; 23:252-4. Sachs B, Delacy D, Green J et al. Recombinant activated factor VII in spinal surgery: a multicenter, randomized, double-

blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Spine* 2007; 1; 32(21):2285-93.

Sakse A, Weber T, Nickelsen C et al. Peripartum hysterectomy in Denmark 1995-2004. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:1472-5.

Schmitz T, Tararbit K, Dupont C et al. Prostaglandin E2 analogue sulprostone for treatment of atonic postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2011; 118(2 Pt 1):257-65.

Sentilhes L, Gromez A, Clavier E et al. Fertility and pregnancy following pelvic arterial embolisation for postpartum haemorrhage. *BJOG* 2010; 117:84-93.

Sentilhes L, Gromez A, Clavier E et al. Predictors of failed pelvic arterial embolization for severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2009; 113:992-9.

Sentilhes L, Goffinet F, Kayem G. Management of placenta accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:1125-34.

Sentilhes L, Vayssi re C, Deneux-Tharaux C et al. Postpartum haemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198:12-21.

Shields LE, Wiesner S, Fulton J et al. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:272-80.

Silver RM, Barbour KD. Placenta accreta spectrum: accreta, increta and percreta. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2015; 42:381-402.

Silver RM. Abnormal Placentation Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstet Gynecol* 2015; 126:654-68.

Simon L, Santi TM, Sacquin P et al. Pre-anaesthetic assessment of coagulation abnormalities in obstetric patients: usefulness, timing and clinical implications. *Br J Anaesth* 1997; 78:678-83.

Sleep J, Grant A, Garcia J, Elbourne D, et al. West Berkshire perineal management trial. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984;289(6445):587-90.

Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth* 2012; 109:851-63.

Taylor FB, Toh CH, Hoots WK et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86(5):1327-30.

Teixidor Viñas M, Belli AM, Arulkumaran S et al. Prevention of postpartum hemorrhage and hysterectomy in patients with morbidly adherent placenta: a cohort study comparing outcomes before and after introduction of the Triple-P procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:350-5.

- Teofili L, Bianchi M, Zanfini BA et al. Acute Lung Injury Complicating Blood Transfusion in Post-Partum Hemorrhage: Incidence and Risk Factors. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1): e2014069.
- Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev* 2009; 23(4):167-76.
- Thomas D, Wee M, Clyburn P et al. Blood transfusion and the anaesthetist: management of massive haemorrhage. *Anaesthesia* 2010; 65(11):1153-61.
- Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M et al. Abnormally invasive placenta - prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG* 2016; 123(8):1348-55.
- Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. *BMJ* 2003; 327, 974-977.
- Touboul C, Badiou W, Saada J et al. Efficacy of selective arterial embolization for the treatment of life-threatening postpartum haemorrhage in a large population. *PLoS One* 2008; 3(11):e3819.
- Van Wolfswinkel ME, Zwart JJ, Schutte JM et al. Maternal mortality and serious maternal morbidity in Jehovah's witnesses in The Netherlands. *BJOG* 2009; 116(8):1103-8.
- Wada H, Asakura H, Okamoto K et al. Japanese - Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee: Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. *Thromb Res* 2010; 125(1):6-11.
- Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intens Care* 2014; 2(1):15.
- Wada H, Thachil J, Di Nisio M et al. The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis: Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost* 2013; 11:761-7.
- Wada H. Disseminated intravascular coagulation. *Clin Chim Acta* 2004; 344:13-21.
- Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A et al. FIB-PPH trial group. Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth*. 2015;114(4): 623-33.
- Wise A, Clark V. Challenges of major obstetric haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(3):353-65.
- WHO. World Health Organization. WHO guidelines for the management of the postpartum hemorrhage and retained placenta. Geneva: World Health Organization, 2009.
- WHO. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization, 2012.
- Wright JD, Herzog TJ, Shah M et al. Regionalization of care for obstetric hemorrhage and its effect on maternal mortality. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1194-200.
- Yamasaki Y, Morita H, Miyahara Y et al. The factors associated with the failure of transcatheter pelvic arterial embolization for intractable postpartum hemorrhage. *J Perinat Med* 2013; 5:1-4.
- Zatta A, McQuilten Z, Kandane-Rathnayake R et al. The Australian and New Zealand Haemostasis Registry: ten years of data on off-licence use of recombinant activated factor VII. *Blood Transfus* 2014; 5:1-14.
- Zwart JJ, Dijk PD, van Roosmalen J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(2):150.

Assistenza post natale nelle donne con EPP e gestione del rischio clinico

• Quesito 10 •

Quali azioni sono efficaci nel monitoraggio del post partum in pazienti con diagnosi di EPP?

Il monitoraggio nel post partum

Il monitoraggio materno nel post partum è una pratica assistenziale ineludibile, anche se in letteratura mancano studi che abbiano valutato la modalità più appropriata, la frequenza dei controlli e la loro durata ottimale (NICE 2014). Le Società Scientifiche internazionali forniscono raccomandazioni generiche e non sempre univoche. Tutte concordano sulla primaria importanza di tale pratica assistenziale per facilitare la diagnosi precoce dell'emorragia e il suo trattamento tempestivo. Il NICE raccomanda di valutare le condizioni della paziente senza interferire, quando possibile, con il vissuto della donna e del suo *partner* e cercando di integrare le procedure del monitoraggio nel fisiologico processo di transizione alla maternità (NICE 2014).

Interpretazione delle prove

Le recenti linee guida del Nice includono nel monitoraggio di base la valutazione di temperatura, polso, pressione arteriosa (PA), tono uterino e lochiazioni senza specificare la frequenza dei controlli che viene rimandata alle condizioni cliniche della paziente (NICE 2014). Le raccomandazioni WHO, basate su consensus di esperti, suggeriscono la valutazione routinaria di tali parametri durante le prime 24 ore post partum, iniziando dalla prima ora dopo il parto e ripetendo la rilevazione della PA entro 6 ore in caso di normalità della prima misurazione (WHO 2013). Entrambe le linee guida prevedono nell'immediato post partum anche la valutazione della funzione vescicale, della presenza di trauma vulvo-vaginale, la rilevazione del dolore percepito dalla donna e della sua condizione psicoemotiva.

Le osservazioni effettuate nell'immediato post partum devono essere sempre documentate nella cartella clinica relativa al travaglio di parto. Recentemente è stata promossa l'adozione di sistemi grafici di monitoraggio dei parametri vitali e di allarme precoce, con l'obiettivo di facilitare l'identificazione tempestiva delle situazioni a rapida evoluzione clinica per ridurre l'incidenza di condizioni di grave morbosità materna. Nel Regno Unito il *Confidential Enquiry into Maternal Death* ha raccomandato nel report triennale del 2007 (Lewis 2007) l'adozione del sistema di monitoraggio MEOWS (*Modified Early Obstetrics Warning System*). Il successivo report del 2011 (Cantwell 2011) ha descritto il MEOWS come potenzialmente in grado di migliorare, grazie al riconoscimento precoce, gli esiti per le condizioni di emergenza ostetrica quali la sepsi e l'emorragia. Uno studio di vali-

dazione anglosassone che ha arruolato 676 pazienti ha rilevato una sensibilità dell'89%, una specificità del 79%, un valore predittivo positivo pari al 39% e negativo pari al 98% nel predire la comparsa di morbosità materna (Singh 2012).

Negli Stati Uniti, il *National Partnership for Maternal Safety* ha proposto una versione semplificata del MEOWS denominata **Maternal Early Warning Criteria (MEWC)** il cui utilizzo è sostenuto dall'ACOG (Mhyre 2014, ACOG II 2014). Tali sistemi, pur rappresentando una strategia promettente, sono attualmente ancora in fase di perfezionamento e validazione, ma i dati disponibili sembrano sostenere la loro utilità nell'identificare precocemente le pazienti a rischio di criticità. L'utilizzo su ampia scala nella pratica clinica di tali strumenti non è ancora diffuso ed è auspicabile un loro perfezionamento in termini di standardizzazione, definizione di *cut-off* di allarme, adeguamento ai diversi contesti clinici e definizione del processo di implementazione (Friedman 2015; Isaacs 2014). Un recente studio statunitense che ha valutato prospetticamente l'utilizzo di una forma modificata di MEOWS, il *Maternal Early Warning Trigger (MEWT)* su circa 180.000 parti, ha osservato una riduzione significativa della morbosità materna grave nella coorte presa in esame (Shields 2016) (vedi sezione Gestione del rischio clinico, pag. 117, per la scheda grafica).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di monitorare e documentare in cartella clinica i parametri vitali, il tono uterino, le lochiazioni, i traumi vulvo-vaginali, la funzione vescicale e il dolore di tutte le donne nell'immediato post partum al fine di evidenziare precocemente sintomi e segni clinici di emorragia.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda che la frequenza dei controlli e la modalità del monitoraggio rispettino le procedure assistenziali condivise nel centro nascita.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda l'adozione di schede di monitoraggio per l'individuazione precoce di condizioni critiche poiché questo intervento facilita l'osservazione.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Colloquio prima della dimissione

Le donne che hanno vissuto un'emergenza ostetrica possono riportare conseguenze psicologiche e sviluppare depressione post partum e/o timore di affrontare una nuova gravidanza. Un'EPP grave può risultare traumatica sia per la donna che per la sua famiglia, e in letteratura la condizione è associata all'insorgenza di disturbi mentali inquadabili nella sindrome da stress post traumatico (Beck 2004). Per questo motivo è importante che ogni donna affetta da EPP grave abbia l'opportunità di discutere con un professionista sanitario dell'equipe assistenziale quanto accaduto in occasione dell'emergenza ostetrica, e

le possibili ricadute sulle future gravidanze prendendo in esame anche la paura di affrontare una nuova gestazione. Nel corso del colloquio la donna dovrà essere informata che una pregressa EPP è un fattore di rischio per EPP future, e dell'importanza di segnalare l'accaduto ai clinici che l'assisteranno in eventuali future gravidanze. È inoltre importante informare la donna circa i servizi territoriali ai quali si può rivolgere una volta rientrata a casa anche per il sostegno all'allattamento e alle cure neonatali.

Se opportuno, il professionista dovrà anche prescrivere lo *screening* per la sindrome di Sheehan che, raramente, può insorgere a seguito dell'ipotensione materna (Dökmetaş 2006).

RACCOMANDAZIONI

Si raccomanda di offrire alla donna e possibilmente al *partner*, in un momento appropriato per entrambi, un colloquio sugli eventi che hanno caratterizzato l'EPP, specificando i rischi per le future gravidanze.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Si raccomanda di consegnare alla donna una lettera di dimissione che contenga informazioni dettagliate relative all'EPP e alle eventuali procedure/interventi chirurgici eseguiti.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Trattamento dell'anemia nel post partum

• Quesito 11 •

Quali interventi sono efficaci nel trattamento dell'anemia acuta dopo la stabilizzazione di una EPP maggiore?

L'anemia del post partum secondaria alla perdita ematica in donne con EPP stabilizzata è una condizione che si instaura acutamente. Uno studio condotto in Germania su 43.807 donne ha riscontrato un rischio di anemia aumentato di oltre 15 volte in donne con perdita ematica compresa tra 500 e 1.000 ml (OR agg: 15,263; $p < 0,001$) e di oltre 70 volte in donne con perdita ematica superiore a 1.000 ml (OR agg: 74,670; $p < 0,001$) (Bergmann 2010).

Riscontri di *audit* clinici testimoniano che una percentuale elevata delle trasfusioni di sangue effettuate dopo il parto potrebbero essere inappropriate, mentre il ferro risulta sottoutilizzato (So-Osman 2010; Parker 2009). Occorre tenere presente che una perdita ematica di 500 ml contiene circa 203 mg di ferro e che la sola assunzione di ferro con la dieta, anche con il massimo assorbimento, difficilmente può compensare adeguatamente una perdita di ferro di questa entità in un intervallo di tempo ristretto (Milman 2012).

Una concentrazione emoglobinica < 10 g/dl nel periodo dopo il parto è associata a peggiore qualità della vita, ridotte capacità cognitive, instabilità emotiva e depressione e richiede pertanto un trattamento appropriato (Milman 2011).

Il ferro per via orale, a un dosaggio compreso tra 100 e 200 mg al giorno, è considerato il trattamento di scelta nell'anemia del post partum di grado lieve-moderato (concentrazione emoglobinica fino a 8 g/dl) (Milman 2012). La via di somministrazione endovenosa va riservata ai casi in cui l'assorbimento gastrointestinale può risultare deficitario (pregresse resezioni, chirurgia bariatrica, morbo di Crohn, gastrite atrofica diagnosticata). In presenza di una concentrazione emoglobinica inferiore a 7 g/dl nel periodo post natale il *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* raccomanda, in assenza di sanguinamento in atto o di minaccia di sanguinamento, che la decisione di ricorrere a una trasfusione sia valutata caso per caso dal clinico e dalla paziente adeguatamente informata sui potenziali rischi (RCOG n. 47).

L'utilità clinica del ricorso all'eritropoietina nel trattamento dell'anemia del post partum resta incerta (Dodd 2004).

Interpretazione delle prove

Nessuno studio ha dimostrato benefici clinicamente rilevanti associati all'utilizzo di trasfusioni di emazie concentrate o di ferro per via endovenosa rispetto alla assunzione di ferro per via orale per la terapia dell'anemia acuta post EPP in pazienti senza instabilità cardiocircolatoria e rischio di sanguinamento.

RACCOMANDAZIONE

Il ferro per via orale è il trattamento di scelta nell'anemia del post partum da lieve a moderata (concentrazione emoglobinica compresa fra 8 e 10 g/dl). In presenza di concentrazione emoglobinica inferiore a 7 g/dl nel periodo post natale, senza sanguinamento in atto o minaccia di sanguinamento, si raccomanda di valutare caso per caso la decisione di effettuare una trasfusione.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

EPP e rischio di tromboembolismo venoso

• Quesito 12 •

Quali interventi sono efficaci per prevenire il rischio di tromboembolismo venoso in pazienti con EPP?

L'EPP rappresenta un fattore di rischio minore per tromboembolismo venoso (TEV). In letteratura è riportata una stima del rischio di trombosi venosa profonda dopo EPP leggermente aumentato rispetto ai parti senza complicazioni emorragiche (OR: 1,2; IC 95%: 1,0-1,4). In caso di EPP maggiore (>1.000 ml) il rischio risulta invece aumentato di 4 volte (OR: 4,1; IC 95%: 2,3-7,3) e massimo quando l'EPP si associa a chirurgia (OR: 12; IC 95%: 3,9-36,9) (RCOG 2015).

Interpretazione delle prove

Le linee guida di *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) e dell'*American College of Chest Physicians* (ACCP) (RCOG 2015, Shannon 2012) contengono raccomandazioni specifiche in tema di profilassi del TEV in gravidanza e in puerperio. In entrambe le linee guida l'EPP è considerata un fattore di rischio minore, che isolato non rappresenta un'indicazione alla profilassi farmacologica, ma lo diventa in caso di associazione ad altri fattori di rischio pre-esistenti od ostetrici che possono essere anche legati alla modalità del parto. Il taglio cesareo d'emergenza associato a EPP è considerato un'indicazione alla TEV, mentre le indicazioni non sono univoche per il cesareo elettivo. La trasfusione in caso di cesareo è invece considerata sempre una indicazione alla profilassi del TEV.

Nella **Tabella 4** sono schematizzati i fattori di rischio per tromboembolismo venoso da valutare in gravidanza e in puerperio, classificati in preesistenti, ostetrici e transitori (RCOG 2015).

Tabella 4. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso in gravidanza e puerperio

(Modificato da RCOG 2015)

<i>Fattori preesistenti</i>	<i>Fattori ostetrici della gravidanza corrente</i>	<i>Fattori transitori</i>
• precedente episodio • trombofilia congenita: - ad alto rischio (deficienza di AT III, proteina C, proteina S) - a basso rischio (eterozigosi fattore V Leiden, mutazione gene protrombina G20210A) • trombofilia acquisita: anticorpi antifosfolipidi, lupus anticoagulant persistente, anticorpi anticardiolipina o $\beta 2$ glicoproteina persistenti • storia familiare in parenti di primo grado non estrogeno correlata • patologie concomitanti: insufficienza cardiaca, cancro, LES, poliartrite, malattie infiammatorie intestinali, sindrome nefrosica, anemia drepanocitica, diabete mellito di tipo 1 con nefropatia, abuso di droghe per via endovenosa • età >35 anni • obesità (BMI ≥ 30 kg/m²) • parità >3 • fumo • varici al di sopra del ginocchio o sintomatiche (flebiti, edema, variazioni cutanee) • paraplegia	• gravidanza multipla • gravidanza da procreazione assistita • preeclampsia • taglio cesareo • parti operativi rotazionali o allo scavo medio • travaglio prolungato (>24 ore) • emorragia post partum (>1 L) • parto pretermine (<37 settimane di amenorrea) • nato morto	• procedure chirurgiche in gravidanza o puerperio esclusa la riparazione del perineo (es. appendicectomia, sterilizzazione post parto) • iperemesi • disidratazione • sindrome da iperstimolazione ovarica • immobilità (≥ 3 gg a letto) • infezione sistemica (che richiede ricovero e terapia antibiotica endovenosa) • viaggi prolungati (>4 ore)

Il rischio di TEV va ridefinito al momento del parto per la possibile insorgenza di situazioni o eventi che rappresentano un’indicazione alla profilassi o a un suo proseguimento per un tempo più prolungato. La **Tabella 5** riporta lo schema di condotta proposto da RCOG. Nelle donne in gravidanza a rischio alto, a rischio intermedio o in presenza di multipli fattori di rischio, la profilassi farmacologica è indicata nel periodo prenatale e/o in puerperio (RCOG 2015, Shannon 2012). Donne con EPP massiva e coagulopatia devono ricevere eparina a basso peso molecolare come profilassi del TEV non appena possibile dopo il controllo del sanguinamento e la correzione della coagulopatia (vedi sezione Trombina, pag. 97).

Tabella 5. Definizione del rischio di tromboembolismo nel postparto e tromboprofilassi
(Modificato da RCOG 2015) *vedi Tab. 3

• precedente episodio tromboembolico • trombofilia a alto rischio • trombofilia a basso rischio con storia familiare • ogni indicazione alla profilassi prenatale.	Rischio alto • Profilassi post partum con EBPM per 6 settimane.
• taglio cesareo in travaglio • BMI ≥40 kg/m2 • ricovero prolungato (≥ 3 giorni) in puerperio • procedure chirurgiche in puerperio esclusa la riparazione del perineo • patologie croniche concomitanti *.	Rischio intermedio • profilassi post partum con EBPM per almeno 10 giorni • la persistenza o la presenza di oltre 3 fattori di rischio indica una maggiore durata della profilassi.
• età >35 anni • obesità (BMI ≥30 kg/m2) • parità >3 • fumo • taglio cesareo elettivo • storia familiare in parenti di primo grado • trombofilia a basso rischio • varici* • infezioni sistemiche * • immobilità (≥3 giorni a letto) • preeclampsia • gravidanza multipla • parto pretermine (<37 settimane di amenorrea) • nato morto • parti operativi rotazionali o allo scavo medio • travaglio prolungato (>24 ore) • emorragia post partum (>1 l) o trasfusione.	a.Rischio intermedio In presenza di almeno 2 fattori di rischio (vedi sopra).
	b.Rischio basso In presenza di <2 fattori di rischio mobilitazione precoce e evitare la disidratazione.

In generale, i dati sull’efficacia della profilassi farmacologica del TEV in gravidanza e puerperio sono basati su studi controllati randomizzati di piccole dimensioni e di scarsa qualità metodologica (Greer 2005, Bain 2014).

Le eparine a basso peso molecolare (EBPM) rappresentano i farmaci di prima scelta per la profilassi del TEV, il dosaggio varia in funzione del peso corporeo (RCOG 2015, Shannon 2012). La somministrazione non richiede monitoraggio, e non sono riportati

effetti sull'allattamento. Le EBPM, nonostante si disponga di dati parziali, presentano un buon profilo di sicurezza in gravidanza, con bassa incidenza di eventi emorragici ante partum o post partum, piastrinopenia o osteoporosi in caso di utilizzo prolungato (>30 giorni) (Greer 2005).

RACCOMANDAZIONE

In caso di EPP associata ad altri fattori di rischio di tromboembolismo venoso preesistenti o ostetrici, si raccomanda la profilassi farmacologica del TEV con eparine a basso peso molecolare una volta controllato il sanguinamento. La profilassi va proseguita anche dopo il parto, previa esclusione della presenza di EPP secondaria.

raccomandazione di buona pratica clinica basata sull'esperienza del panel

Gestione del rischio clinico

Il *risk management* è definito come “la cultura, i processi e le strutture volte a realizzare le opportunità relative alla gestione degli eventi avversi” (*Standards Australia and New Zealand* 2004). In ambito sanitario il *risk management* non ha la priorità di evitare o ridurre i contenziosi, ma è uno strumento finalizzato a migliorare la qualità delle cure (Janakiraman 2010). La gestione del rischio clinico deve prevedere il coinvolgimento sia dei clinici che dei professionisti che non si occupano della pratica clinica, e deve far parte dell'aggiornamento continuo degli specialisti (RCOG 2009). Il *risk management* comprende azioni proattive, come le simulazioni periodiche volte alla riduzione dell'incidenza di eventi sentinella (Birch 2007, Smith 2013) e azioni reattive, come l'*incident reporting* finalizzate all'identificazione del rischio.

L'ostetricia è una disciplina particolarmente esposta a situazioni a rischio clinico elevato, e i punti nascita dovrebbero essere costantemente preparati alla loro gestione grazie a una adeguata pianificazione della loro gestione, basata sulla collaborazione tra le diverse professionalità coinvolte e su un'adeguata allocazione di risorse umane e tecnologiche.

L'ACOG raccomanda l'adozione di procedure che, tenendo conto del contesto locale e delle risorse disponibili, prevedano interventi standardizzati per le diverse emergenze ostetriche, perché la pronta identificazione della situazione critica e la velocità di risposta del *team* assistenziale aumenta la sicurezza e riduce la severità degli esiti (ACOG 2014).

Ogni sala parto deve disporre di tutti i farmaci e presidi necessari per la gestione di un'emergenza da EPP, la cui disponibilità e ubicazione devono essere conosciute e condivise da tutto il personale coinvolto nell'assistenza, al fine di facilitare la comunicazione tra professionisti e la rapidità e appropriatezza degli interventi assistenziali. Il materiale necessario alla gestione dell'emergenza deve essere convenientemente organizzato affinché sia facilmente reperibile, sempre accessibile e periodicamente controllato. Le *flow chart* condivise e adottate per la gestione dell'EPP devono essere prontamente disponibili in modo che i membri dello *staff* assistenziale possano verificare l'esecuzione di quanto previsto durante la gestione dell'emergenza (AHA *Guidelines* 2015).

Training e preparazione del personale che opera in sala parto

Ogni unità di ostetricia dovrebbe dotarsi di procedure multidisciplinari condivise da parte di tutti i professionisti che assistono la donna in caso di emergenza da EPP. Strumenti utili per la definizione delle procedure comprendono la disponibilità di strumenti appropriati (*check list, kit* predisposti), uno schema di risposta rapida del *team*, la condivisione di parametri di allerta per far scattare il protocollo (*trigger thresholds*), l'utilizzo di schemi standardizzati di comunicazione (i.e. SBAR – *Situation Background Assessment Recommendation*), lo sviluppo e l'esecuzione periodica di programmi di simulazione di *skill team*.

Si riporta nella **Figura 10** una versione adattata del sistema di monitoraggio e allerta MEOWS (*Modified Early Obstetric Warning System*) che costituisce un esempio delle schede grafiche che dovrebbero essere predisposte e condivise in ogni struttura per la registrazione e la tempestiva verifica, anche nel corso dell'emergenza, dell'insieme dei parametri vitali della paziente e del loro andamento nel tempo in caso di EPP (Singh 2012, Cantwell 2011) come già riportato nella sezione Stima della perdita ematica in caso di EPP, pag. 28.

Il MEOWS prevede che in presenza di un singolo parametro di allerta marcatamente alterato (azzurro) o di due parametri alterati in misura minore (grigio) ma contemporanea, sia attivata una valutazione medica immediata per considerare la necessità di un intervento.

La **Tabella 6** descrive i parametri di allerta previsti dal MEOWS che ogni professionista deve conoscere per utilizzare la scheda grafica per monitoraggio-allerta in caso di EPP.

Tabella 6. Parametri di allerta MEOWS (Modificata da Singh 2012)

	Limiti segnalati in azzurro	Limiti segnalati in grigio
Temperatura °C	<35 o >38	35-36
PA sistolica mmHg	<90 o >160	150-160 o 90-100
PA diastolica mmHg	>100	90-100
Frequenza cardiaca (batt/min)	<40 o >120	100-120 o 40-50
Frequenza respiratoria (respiri/min)	<10 o >30	21-30
Saturazione O ₂ %	< 95	–
Risposta neurologica	mancata risposta a stimoli dolorifici	mancata risposta a stimoli verbali

Per assicurare una gestione ottimale dell'EPP, i professionisti devono avere dimestichezza con le procedure e sviluppare un atteggiamento proattivo rispetto alla gestione del rischio clinico. Ogni unità di ostetricia dovrebbe dotarsi di "*skill drills*" per assicurare che tutti i componenti del *team* assistenziale, inclusi i colleghi del centro trasfusionale, siano consapevoli del loro ruolo nella gestione dell'EPP (Mann 2006; Mavalankar 2002). Una revisione sistematica (Merien 2010) ha valutato l'efficacia nella pratica di

Figura 10. Scheda per Sistema di monitoraggio e allerta, adattata da MEOWS (Singh 2012; Cantwell 2011)

[illegible]

simulazioni multidisciplinari relative alla gestione delle emergenze ostetriche, comprese quelle da EPP. Il *training* multidisciplinare ha aumentato il livello di conoscenza dei professionisti sanitari coinvolti, le loro competenze e abilità pratiche, la qualità della comunicazione e della prestazione dell'intero *team*. Il *training* in centri di simulazione dedicati non ha prodotto risultati migliori di quelli ottenuti a livello locale nei singoli punti nascita.

Documentazione

Una documentazione accurata della gestione dell'emergenza emorragica è preziosa per la qualità e la continuità dell'assistenza, specie in caso di coinvolgimento di più professionisti e/o di trasferimento della paziente. Una documentazione incompleta del percorso assistenziale in cartella, oltre a rappresentare un indicatore di qualità assistenziale sotto lo *standard*, espone a un maggior rischio di conseguenze medico-legali (Penney 2007).

La completezza della documentazione in cartella clinica prevede la segnalazione accurata dei seguenti aspetti:

- i professionisti coinvolti nell'assistenza (compresi i consulenti di altre discipline alertati) e l'orario del loro coinvolgimento;
- la sequenza degli eventi;
- la somministrazione di farmaci, il *timing* e la sequenza;
- l'orario degli interventi chirurgici;
- le condizioni della donna durante l'intero percorso assistenziale;
- il *timing* della somministrazione dei fluidi e dei prodotti del sangue.

Interventi di sistema

• Quesito 13 •

Quali interventi a livello organizzativo e di sistema sono efficaci nel migliorare il *management* della EPP?

In questa sezione, analogamente a quanto definito in AHRQ (Likis 2015), vengono classificati come “interventi a livello di sistema” quelli in cui un'intera unità operativa, nel contesto di un sistema sanitario, è responsabile dell'implementazione di progetti o protocolli finalizzati a migliorare il trattamento dell'EPP.

La revisione sistematica condotta per questa linea guida ha portato a includere un solo studio (Cho 2015) oltre agli 11 già compresi in AHRQ (Likis 2015). Tutti i lavori identificati, tranne uno (Deneux-Taharaux 2010) sono classificati con prove di qualità molto bassa. Tutte le pubblicazioni – tranne lo studio clinico controllato randomizzato (RCT) per cluster condotto in Francia (Deneux-Taharaux 2010) – confrontano gli esiti registrati in un periodo precedente all'implementazione di programmi finalizzati a migliorare il trattamento dell'EPP con gli esiti osservati successivamente all'intervento,

e sono stati classificati come studi osservazionali prima-dopo. Di questi, 4 sono stati condotti in Europa, 4 negli Stati Uniti e 1 in Corea.

Gli studi inclusi comprendono interventi condotti a livelli differenti, da una intera regione a singole unità operative, ma in ogni caso coinvolgono tutti i professionisti. Gli interventi valutati sono diversi e annoverano interventi multidimensionali, implementazione di interventi formativi finalizzati a migliorare le capacità di risposta all'emergenza, e *audit e feedback* di dati di esito.

Tutti gli studi prevedono un'interazione intenzionale fra i diversi componenti dell'intervento e valutano il risultato dell'implementazione di un 'pacchetto' di azioni all'interno di un contesto definito. La mancanza di studi di grandi dimensioni, la variabilità nelle modalità con le quali anche componenti simili degli interventi sono stati implementate, la duplicazione nel tempo delle popolazioni in alcuni studi e le diverse definizioni degli esiti rendono inattuabile una sintesi quantitativa delle conoscenze, che sono state tabulate singolarmente in appendice.

Interpretazione delle prove

Gli studi disponibili compresi in una revisione sistematica (Likis FE 2015) sono di qualità molto bassa, tranne uno (Deneux-Taharaux C 2010), e non sono in grado di mostrare un'associazione fra intervento e riduzione di incidenza o gravità dell'EPP o di esiti materni rilevanti, come interventi chirurgici (incluse isterectomia ed embolizzazione) e ricoveri in terapia intensiva.

Nell'insieme, all'interno di un corpo di conoscenze eterogeneo che si estende da un progetto multifasico con 11 componenti distinte a semplici modelli di *audit e feedback*, gli esiti di beneficio sono incerti. Non si può escludere che interventi organizzativi e interventi semplici di formazione, aggiornamento continuo, *audit e feedback*, potenzialmente in grado di determinare una maggiore capacità di riconoscere e trattare l'EPP e l'EPP grave, possano contribuire a introdurre nella pratica clinica comportamenti assistenziali di provata efficacia nei confronti di esiti clinicamente rilevanti (WHO 2012). L'OMS raccomanda l'uso di protocolli formali per la prevenzione e il trattamento di EPP, e la simulazione di casi di trattamento di EPP nei corsi di formazione e in quelli di aggiornamento professionale.

Il *panel* della presente linea guida riconosce che l'attuazione di protocolli formali è un processo complesso che richiede l'adattamento locale di linee guida, e ritiene che il miglioramento della comunicazione tra professionisti, pazienti e loro familiari sia una priorità rilevante per la formazione professionale al trattamento dell'emergenza emorragica.

RACCOMANDAZIONI

Si raccomandano l'introduzione e l'utilizzo di procedure multidisciplinari condivise per la prevenzione e il trattamento dell'EPP.

raccomandazione debole, prove di qualità bassa

Si raccomandano l'addestramento e la formazione continua multiprofessionale e multidisciplinare sulle emergenze ostetriche, inclusa l'EPP, di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza al parto.

raccomandazione forte, prove di qualità discreta

Si raccomanda di condurre simulazioni periodiche multiprofessionali del trattamento dell'EPP.

raccomandazione debole, prove di qualità molto bassa

Si raccomanda di condurre *audit* clinici di tutti i casi di EPP con perdita ematica >1.500 ml.

raccomandazione forte, prove di qualità bassa

Bibliografia

ACOG II. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Safe Motherhood Initiative. Maternal Early Warning Systems 2014.
<http://www.acog.org/-/media/Districts/District-II/PDFs/SMI/v2/ORMEWS.pdf>

ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's Health Care Physicians Committee Opinion Number 590, 2014 (Replaces Committee Opinion Number 487, April 2011) Committee on Patient Safety and Quality Improvement.

AHA. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2005; 112 (24 Suppl) Resuscitation Services Standard COP.3.2 JCI Accreditation Standards for hospitals - 5th edition.

Audureau E, Deneux-Tharaux C, Lefevre P et al. Practices for prevention, diagnosis and management of postpartum haemorrhage: impact of a regional multifaceted intervention. BJOG 2009; 116:1325-33.

Bain E, Wilson A, Tooher R et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev 2014; (2):CD001689.

Bates SM, Greer IA, Vandvik PO et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(Suppl 2):e691S-736S.

Beck CT. Post traumatic stress disorder due to childbirth: the aftermath. Nurs Res 2004; 53:216-24.

Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE et al. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 150(2):126-31.

Birch L, Jones N, Doyle PM et al. Obstetric skills drills: evaluation of teaching methods. Nurse Educ Today 2007; 27(8):915-22.

Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. BJOG 2011; 118(Suppl 1):1-203.

Carle C, Alexander P, Columb M et al. Design and internal validation of an obstetric early warning score: secondary analysis of the intensive care national audit and research centre case mix programme database. Anaesthesia 2013; 68:354-67.

Cho HY, Na S, Kim MD et al. Implementation of a multidisciplinary clinical pathway for the management of postpartum hemorrhage: a retrospective study. Int J Qual Health Care 2015; 27:459-65.

Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. BJOG 2010; 117:1278-87.

Dodd JM, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD004222.

Dökmetaş HS, Kilicli F, Korkmaz S et al. Characteristic features of 20 patients with Sheehan's syndrome. Gynecol Endocrinol 2006; 22:279-83.

Dupont C, Deneux-Tharaux C, Touzet S et al. Clinical audit: a useful tool for reducing severe postpartum haemorrhages? Int J Qual Health Care 2011; 23:583-9.

Dupont C, Occelli P, Deneux-Tharaux C et al. Severe postpartum haemorrhage after vaginal delivery: a statistical process control chart to report seven years of continuous quality improvement. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 178:169-75.

Einerson BD, Miller ES, Grobman WA. Does a postpartum hemorrhage patient safety program result in sustained changes

- in management and outcomes? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:140-4.
- Friedman AM. Maternal Early Warning Systems. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2015; 42(2): 289-98.
- Froessler B, Cocchiario C, Saadat-Gilani K et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron ferrous sulfate for antenatal and postpartum iron deficiency anemia: a randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(7):654-9.
- Gosman GG, Baldisseri MR, Stein KL et al. Introduction of an obstetric-specific medical emergency team for obstetric crises: implementation and experience. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(4):367.
- Greer IA et al. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401-7.
- Isaacs RA, Wee MY, Bick DE et al; Members of the Modified Obstetric Early Warning Systems Research Group. A national survey of obstetric early warning systems in the United Kingdom: five years on. *Anaesthesia* 2014; 69(7):687-92.
- Janakiraman V1, Ecker J. Quality in obstetric care: measuring what matters. *Obstet Gynecol* 2010; 116(3):728-32.
- Lappen JR, Seidman D, Burke C et al. Changes in care associated with the introduction of a postpartum hemorrhage patient safety program. *Am J Perinatol* 2013; 30:833-8.
- Lewis G (ed). The Confidential Enquiry into Maternal and Child-Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH, 2007.
- Likis FE, Sathe NA, Morgans AK et al. Management of postpartum hemorrhage. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2015. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>
- Mann S, Pratt S, Gluck P et al. Assessing quality obstetrical care: development of standardized measures. *J Qual Patient Saf* 2006; 32(9):497-505.
- Markova V, Sorensen JL, Holm C et al. Evaluation of multi-professional obstetric skills training for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 91:346-52.
- Mavalankar D, Abreu E. Concepts and techniques for planning and implementing a program for renovation of an emergency obstetric care facility *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 78(3):263-73.
- Meriën AE, van de Ven J, Mol BW et al. Multidisciplinary team training in a simulation setting for acute obstetrics emergencies: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010; 115(5):1021-31.
- Mhyre JM, D'Oria R, Hameed AB et al. The maternal early warning criteria: a proposal from the national partnership for maternal safety. *Obstet Gynecol* 2014; 124:782-6.
- Milman N. Postpartum anemia II: Prevention and treatment. *Ann Hematol* 2012; 91:143-54.
- Milman N. Postpartum anemia I: Definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011; 90:1247-53.
- NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. NICE Clinical Guideline 190, London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2014.
- Parker J, Thompson J, Stanworth S. A retrospective one-year single-centre survey of obstetric red cell transfusions. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18(4):309-13.
- Penney G, Brace V. Near miss audits in obstetrics. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:145-50.
- Prick BW, Jansen AJ, Steegers EA et al. Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial. *BJOG* 2014; 121(8):1005-14.
- Reynolds A, Ayres-de-Campos D, Lobo M. Self-perceived impact of simulation-based training on the management of real-life obstetrical emergencies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 159(1):72-6.
- RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Blood Transfusions in Obstetrics (Green-top Guideline n. 47) London: RCOG, 2015.
- RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium (Green-top Guideline No. 37a). London: RCOG, 2015.
- RCOG. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Improving patient safety: Risk Management for Maternity and Gynaecology (Clinical Governance Advice n. 2). London: RCOG, 2009.
- Rizvi F, Mackey R, Barrett T et al. Successful reduction of massive postpartum haemorrhage by use of guidelines and staff education. *BJOG* 2004; 111:495-8.
- Robertson B, Schumacher L, Gosman G et al. Simulation-based crisis team training for multidisciplinary obstetric providers. *Simul Healthc* 2009; 4(2):77-83. Shields LE, Wiesner S, Klein C et al. Use of Maternal Early Warning Trigger tool reduces maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(4):527.
- Shields LE, Smalarz K, Reffigee L et al. Comprehensive maternal hemorrhage protocols improve patient safety and reduce utilization of blood products. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:368.
- Skupski DW, Lowenwirt IP, Weinbaum FI et al. Improving hospital systems for the care of women with major obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 107:977-83.
- So-Osman C, Cicilia J, Brand A et al. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum

patient - a retrospective audit. *Vox Sang* 2010; 98(1):65-9.

Smith A, Siassakos D, Crofts J et al. Simulation: improving patient outcomes *Semin Perinatol* 2013; 37(3):151-6.

Standards Australia and Standards New Zealand. Risk Management, AS/NZS 4360:2004. third edition, 2004; 1-26.

WHO World Health Organization. WHO recommendations on

postnatal care of the mother and newborn. Geneva: World Health Organization 2013.

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97603/1/9789241506649_eng.pdf

WHO. World Health Organization. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization 2012.

Appendice 1

La stima della perdita ematica

- **Quesito 1** • Quali metodi sono efficaci per quantificare la perdita ematica dal tratto genitale?

Totale studi inclusi	9
Tipologia studi inclusi	1 RCT, 1 revisione sistematica di letteratura, 3 studi osservazionali di cui 1 caso controllo retrospettivo, 1 studio retrospettivo di validazione, 1 studio prospettico di validazione, 1 studio prospettico di coorte e pre-post, 1 studio trasversale
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	ACOG 2006, ACOG 2014, ACOG II 2014, Cannon 2009, Lewis 2007, Cantwell 2011, Friedman 2015, Leduc 2009, Mousa 2014, Mhyre 2014, NICE 2014, RCOG 2009, Shorn 2010, WHO 2009, WHO 2013

Punti chiave

- La stima visuale della perdita ematica è uno dei principali criteri adottati per la diagnosi di gravità dell'emorragia ostetrica, tuttavia la rilevazione "a occhio" è spesso associata a una sottostima;
- per cercare di minimizzare questo rischio è opportuno ricorrere anche ad altri strumenti di rilevazione tra cui l'utilizzo di sacche trasparenti graduate per la raccolta del sangue, il peso di teli, garze e pezze e le simulazioni di scenari clinici con appositi *training* per i professionisti sanitari;
- un RCT non ha evidenziato differenze statisticamente significative nell'incidenza di EPP nelle pazienti in cui la stima della perdita ematica dopo parto vaginale è stata effettuata mediante sacche graduate rispetto al gruppo di controllo in cui è stata utilizzata la stima visuale;
- considerata la scarsa accuratezza della stima visuale della perdita ematica, per valutare la gravità dell'EPP è bene prendere in consi-

derazione oltre ai metodi di quantificazione (sacche trasparenti graduate, peso di garze e teli, poster visuali), anche i sintomi, i segni clinici dell'ipovolemia e il grado di *shock*;

- l'adozione di schede di monitoraggio per l'individuazione precoce di condizioni cliniche critiche (*obstetrics warning systems*) è oggi promossa anche se ancora in fase di perfezionamento e validazione.

Descrizione narrativa delle prove

Un trial con randomizzazione a grappolo (Zhang 2010), condotto in 13 paesi europei nel 2006-2007, ha incluso 78 unità di ostetricia. Ogni unità è stata assegnata *random* o al gruppo intervento, in cui la stima della perdita ematica dopo parto vaginale è stata realizzata utilizzando sacche graduate trasparenti, o al gruppo di controllo in cui si è utilizzata la stima visiva della perdita ematica. L'esito primario dello studio era l'incidenza di EPP grave dopo parto vaginale definita come una o più delle seguenti condizioni: trasfusione di sangue, plasma *expander*, embolizzazione arteriosa, procedure chirurgiche, ammissione in terapia intensiva, trattamento con fattore VII ricombinante o morte materna. L'analisi dei dati non ha evidenziato differenze statisticamente significative (OR agg: 0,82, IC 95%: 0,26-2,53) nell'incidenza dell'EPP grave nei 2 gruppi e gli autori hanno concluso che l'uso di sacche graduate per la stima della perdita ematica dopo parto vaginale non riduce il tasso di EPP gravi, rispetto alla stima visuale della perdita ematica.

Uno studio retrospettivo caso-controllo realizzato in un singolo ospedale del Regno Unito (Le Bas 2014), ha preso in esame tutte le donne ricoverate per il parto tra il 2011 e il 2013, identificando 50 casi di EPP massiva (>30% di perdita del volume ematico complessivo) e 50 controlli di donne che hanno partorito senza EPP. L'obiettivo dello studio era la definizione di un range di normalità dell'indice di *shock* ostetrico (ISO) dopo il parto e la validazione della sua efficacia nella stima della perdita ematica in caso di EPP. Nessuna donna nel gruppo di controllo ha riportato un ISO >1,1. Gli autori

propongono un valore di riferimento medio normale nella popolazione ostetrica compreso tra 0,7-0,9 rispetto a quello di 0,5-0,7 adottato come riferimento di normalità dell'indice di *shock* nella popolazione generale.

Uno studio osservazionale non randomizzato, condotto in Arabia Saudita nel 2011 (Al-Kadri 2014), ha arruolato 123 professionisti sanitari (ginecologi, anestesisti, ostetriche e infermieri) che sono stati esposti a un intervento educativo composto da 3 fasi didattiche che comprendevano anche 30 simulazioni finalizzate a migliorare la capacità di stimare la perdita ematica in occasione di EPP. La mancata accuratezza nella stima della perdita ematica rilevata tra i partecipanti prima dell'avvio dell'intervento si è ridotta in maniera significativa ($p < 0,0001$) a seguito del percorso educativo. Tuttavia il disegno osservazionale dello studio, la selezione spontanea dei 123 partecipanti sul totale dei 300 eleggibili e la valutazione della capacità di stima della perdita ematica effettuata esclusivamente mediante simulazioni compromettono l'affidabilità dei risultati.

Una revisione sistematica di letteratura utilizzando le parole chiave: "EPP" in combinazione con "definizioni", "diagnosi" e "stima della perdita ematica" ha permesso di identificare oltre 2.000 pubblicazioni tra il 1990 e il 2010. Di queste, 56 sono state selezionate e utilizzate in questa revisione sistematica (Rath 2011). La stima visuale della perdita ematica è comunemente inappropriata, ma può essere migliorata ricorrendo a simulazioni di scenari clinici con appositi *training* per i professionisti sanitari e utilizzando sacche graduate per la raccolta del sangue. L'autore conclude sottolineando l'urgenza di un consenso su una definizione comune di EPP che comprenda, oltre alla stima della perdita ematica, anche i segni e i sintomi precoci di ipovolemia.

Un lavoro condotto negli USA (Toledo 2007) ha randomizzato, in setting di simulazioni relative al parto vaginale, i professionisti sanitari per stimare la perdita ematica utilizzando sacche di raccolta trasparenti graduate e non graduate. Le sacche utilizzate per le simulazioni contenevano 300, 500, 1.000 e 2.000 ml. La stima visiva effettuata utilizzando le sacche non graduate risulta associata a una sottostima con risultati peggiori all'aumentare del volume della perdita ematica: dal 16% di errore per le

sacche contenenti 300 ml fino al 41% di errore in caso di sacche da 2.000 ml. Per tutti i volumi, l'errore utilizzando le sacche graduate è risultato inferiore del 15%. I limiti dello studio comprendono la validazione effettuata esclusivamente in un setting da simulazione e la stima delle sole perdite raccolte nella sacca graduata.

Uno studio prospettico di validazione (Singh 2012) ha valutato la capacità del MEOWS (*Modified Early Obstetric Warning Score*), così come proposto nel *Report* 2003-2005 del CEMACH (Lewis 2007), di predire la comparsa di morbosità materna, misurandone sensibilità, specificità e valori predittivi. A tal scopo sono stati inclusi prospetticamente, per un periodo di 2 mesi, tutti i ricoveri ostetrici in donne tra le 20 settimane di gravidanza e le 6 settimane post partum. La definizione di morbosità materna, concordata tra gli autori all'inizio dello studio, includeva emorragia ostetrica, preeclampsia severa, infezione, tromboembolismo e altre condizioni più rare. Su un totale di 673 pazienti arruolate e monitorate tramite MEOWS, 86 donne (13%) sono andate incontro a morbosità e 200 (30%) sono risultate positive allo *screening* mediante MEOWS (1 parametro di allerta rosso o 2 parametri gialli alterati). Il MEOWS ha dimostrato una sensibilità dell'89%, una specificità del 79%, un valore predittivo positivo pari al 39% e negativo pari al 98% nel predire la comparsa di morbosità materna.

Uno studio retrospettivo di validazione (Carle 2013) ha utilizzato un totale di 4.440 casi di ricoveri ostetrici in Unità di Terapia Intensiva, identificati tramite il *database dell'Intensive Care National Audit and Research Centre* del Regno Unito, per disegnare un *early obstetric warning system* su 2.240 casi e poi validare il nuovo strumento e il sistema precedentemente proposto dal CEMACH nel *Report* 2003-2005 (Lewis 2007) su altri 2.200 casi. L'*end point* nella validazione degli strumenti era la capacità dei parametri di monitoraggio rilevati nelle prime 24 ore di ricovero in Terapia Intensiva e inclusi negli EOWS di predizione della morte materna. Tanto il nuovo modello proposto dagli autori, quanto il sistema precedentemente proposto dal CEMACH (Lewis 2007) sono risultati altamente predittivi, con curve ROC rispettivamente di 0,96 (IC 95%: 0,92-0,99) e 0,94 (IC 95%: 0,88-0,99).

Un recente studio di coorte di validazione

pre-post statunitense (Shields 2016) ha valutato prospetticamente l'utilizzo di una forma modificata di EOWS, il *Maternal Early Warning Trigger* (MEWT), nel ridurre le condizioni di grave morbosità materna. Dopo lo sviluppo del tool e una fase preliminare di osservazione degli esiti per un periodo di 24 mesi, il MEWT è stato introdotto nella pratica clinica come progetto pilota in 6 dei 29 ospedali partecipanti al progetto per un periodo di 13 mesi. Raccomandazioni sul *management* e le valutazioni da effettuare in caso di alterazione dei parametri d'allarme sono state fornite agli operatori come guida all'utilizzo del sistema di monitoraggio. La valutazione dell'efficacia del tool nel ridurre gli esiti materni avversi veniva effettuata sia confrontando gli esiti prima e dopo l'introduzione del tool nei centri pilota (studio pre-post), sia confrontando gli esiti dei centri pilota con quelli della popolazione dei centri non-pilota. Le variabili di esito considerate sono: le condizioni di morbosità materna severa definite dal *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), un esito composito di morbosità materna, e il ricovero in Unità di Terapia Intensiva. Nel periodo in esame nei centri pilota sono stati assistiti 36.832 parti (24.221 prima e 12.611 dopo l'introduzione del tool), mentre nei centri non pilota i parti sono stati 146.359 (95.718 prima e 50.641 dopo l'introduzione del tool). L'utilizzo del MEWT è risultato associato a una significativa riduzione nella morbosità grave ($p<0,01$) e dell'esito composito ($p<0,001$), sia nel confronto pre-post all'interno dei centri pilota, sia nel confronto con i centri non-pilota.

Uno studio trasversale mediante indagine (Isaacs RA 2014) ha valutato l'utilizzo di EOWS nelle maternità del Regno Unito, interrogando tramite questionario elettronico 205 direttori di servizi di anestesia in ostetricia. Benché la risposta al questionario sia stata parziale (63%), il 100% dei medici interrogati ha confermato l'utilizzo delle EOWS nella propria struttura e il 91% si è detto convinto dell'utilità di tali strumenti nel ridurre la morbosità materna. Dal questionario sono tuttavia emerse le principali barriere all'implementazione di tali strumenti, in particolare da parte dello *staff*, e la necessità di *training* per un utilizzo ottimale. Sono inoltre risultate evidenti la mancanza di uniformità degli strumenti utilizzati nelle diverse unità e lo scarso utilizzo nelle *midwife-led*

units (38%) e nel territorio (16%), contesti nei quali si concentra la gestione delle gravidanze a basso rischio, ed è più marcata la necessità di non intervento nel rispetto della fisiologia.

Prevenzione della EPP

Fattori di rischio della EPP

• Quesito 2 • Come identificare le donne a rischio di EPP durante la gravidanza e il travaglio?

Totale studi inclusi	51
Tipologia studi inclusi	25 studi di coorte e 18 studi trasversali, 7 studi caso controllo e 1 analisi secondaria di RCT
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	ACOG 2006, Leduc 2009, Mousa 2014, NICE 2014, Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program 2012, RCOG 2009, WHO 2009

Punti chiave

I fattori associati in maniera significativa a maggior rischio di difficile trattamento/risoluzione dell'EPP sono elencati a seguire:

- **fattori di rischio identificabili durante la gravidanza:** una precedente EPP, la gravidanza multipla, la macrosomia, la placenta previa, la sospetta placentazione anomala invasiva e la preeclampsia;
- **fattori di rischio identificabili durante il travaglio-parto:** la mancata progressione del secondo stadio del travaglio, il prolungamento del terzo stadio del travaglio, la placenta ritenuta, la placentazione anomala invasiva, l'episiotomia e le lacerazioni perineali.

Molti casi di EPP non presentano fattori di rischio identificabili, per cui la vigilanza e la diagnosi precoce dell'emorragia sono elementi essenziali ineludibili in tutti i *setting* assistenziali.

Studi su fattori di rischio multipli (prenatali e intra partum)

Descrizione narrativa delle prove

Sono stati inclusi 11 studi, 4 studi caso con-

trollo, 2 studi di coorte e 5 studi trasversali, che hanno valutato fattori di rischio multipli per EPP in paesi socialmente avanzati.

Uno studio trasversale *population-based* condotto nei Paesi Bassi ha valutato i fattori di rischio per EPP *standard* (perdita ematica ≥ 500 ml) e per EPP grave (perdita ematica ≥ 1.000 ml) in 3.464 donne nullipare che hanno partorito per via vaginale tra il 1990 e il 1994 (Bais 2004). Le analisi di regressione logistica multivariata hanno individuato i seguenti fattori di rischio per EPP *standard*: placenta ritenuta (OR: 7,83, IC 95%: 3,78-16,22); terzo stadio prolungato (≥ 30 minuti) (OR: 2,61, IC 95%: 1,83-3,72); gravidanza multipla (OR: 2,60, IC 95%: 1,06-6,39); episiotomia (OR: 2,18, IC 95%: 1,68-2,81); macrosomia (peso ≥ 4 kg) (OR: 2,11, IC 95%: 1,62-2,76); trauma perineale (lacerazione di primo grado o più grave) (OR: 1,40, IC 95%: 1,04-1,87); etnia europea occidentale (OR: 1,32, IC 95%: 1,00-1,73). Sono emersi come fattori di rischio per EPP grave: placenta ritenuta (OR: 11,73, IC 95%: 5,67-24,1); terzo stadio prolungato (≥ 30 minuti) (OR: 4,90, IC 95%: 2,89-8,32); macrosomia (peso ≥ 4 kg) (OR: 2,55, IC 95%: 1,57-4,18); e trauma perineale (lacerazione di primo grado o più grave) (OR: 1,82, IC 95%: 1,01-3,28). La placenta ritenuta (OR: 21,7, IC 95%: 8,9-53,2) e il terzo stadio prolungato (OR: 3,8, IC 95%: 1,8-8,0) sono risultati associati a un aumento significativo di rischio anche per la necessità di trasfusione di emazie.

Stratificando la popolazione oggetto dello studio in due gruppi, uno a basso rischio (nessun precedente anamnestico patologico di rilievo; gravidanza senza complicanze, primo e secondo stadio con decorso fisiologico) e uno ad alto rischio (anamnesi positiva per patologie di rilievo, per esempio diabete; complicanze in gravidanza, come ipertensione; o complicanze del primo e del secondo stadio del travaglio) tramite un modello di regressione multipla sono stati individuati i seguenti fattori di rischio significativi per EPP grave nelle donne a basso rischio: placenta ritenuta (OR: 21,6, IC 95%: 5,99-78,00) e terzo stadio prolungato (durata ≥ 30 minuti) (OR: 3,59, IC 95%: 1,60-8,03). I fattori di rischio significativi per EPP grave nelle donne ad alto rischio sono risultati più numerosi e includono: placenta ritenuta (OR: 9,29, IC 95%: 3,69-23,4); terzo stadio prolungato (durata > 30 minuti) (OR: 6,11, IC 95%:

2,94-12,7); macrosomia (OR: 2,75, IC 95%: 1,52-4,97); induzione (OR: 1,74, IC 95%: 1,06-2,87) e secondo stadio prolungato (durata ≥ 30 minuti) (OR: 2,74, IC 95%: 1,37-5,49).

I più importanti fattori di rischio per EPP *standard* e grave, identificati da questo studio, sono la placenta ritenuta e il terzo stadio prolungato oltre i 30 minuti. Si tratta di eventi rari e che non possono essere previsti. Il prolungarsi del terzo stadio oltre i 30 minuti va considerato con attenzione. La macrosomia è un fattore di rischio meno importante, ma ugualmente indipendente per EPP *standard* e soprattutto per EPP grave.

Uno studio condotto negli Stati Uniti ha incluso 763 casi di morte materna per emorragia censiti dal sistema di sorveglianza della mortalità materna fra il 1979 e il 1992, individuando l'appartenenza a etnie africane e l'età più avanzata come fattori di rischio per EPP (Chichakli 1999). L'assenza di un adeguato controllo per il confondimento non consente tuttavia di trarre conclusioni definitive sull'effettivo ruolo dei fattori di rischio individuati.

La condizione di primipara, l'induzione, il parto operativo con forcipe, il primo e secondo stadio prolungati e l'ossitocina confrontata con ossitocina ed ergometrina sono stati individuati come fattori di rischio significativi per EPP in uno studio caso controllo condotto nel Regno Unito che ha incluso 86 casi di EPP e 351 controlli (Gilbert 1987). L'assenza di un adeguato controllo per il confondimento non consente tuttavia di trarre conclusioni definitive sull'effettivo ruolo dei fattori di rischio individuati.

Uno studio trasversale sulle complicanze del terzo stadio condotto nel Regno Unito, che ha incluso 36.312 donne fra il 1967 e il 1987, ha identificato la condizione di primipara, l'induzione e la pregressa EPP come fattori di rischio significativi per EPP (Hall 1985). L'assenza di un adeguato controllo per il confondimento non consente tuttavia di trarre conclusioni definitive sull'effettivo ruolo dei fattori di rischio individuati.

Uno studio caso controllo condotto in Australia in un centro di terzo livello ha incluso 125 donne con EPP insorta dopo parto vaginale nel 2003 come casi, e 125 donne che avevano partorito nello stesso centro, immediatamente prima del caso, come controlli (Henry 2005). Le donne con una pregressa gravidanza avevano

minore probabilità di EPP (OR: 0,41, IC 95%: 0,22-0,75). Le analisi di regressione logistica multivariata hanno individuato i seguenti fattori di rischio per EPP (definita come perdita ematica ≥ 500 ml): storia pregressa di EPP (OR: 14,11, IC 95%: 1,62-123,06); secondo stadio prolungato (durata ≥ 60 minuti) (OR: 2,68, IC 95%: 1,27-5,64); parto operativo con forcipe (OR: 3,47, IC 95%: 1,35-8,91); membrane incomplete o scollamento delle membrane (OR: 3,56, IC 95%: 1,52-8,36).

Uno studio trasversale condotto in Australia ha incluso 13.868 donne che hanno partorito tra il 1998 e il 2002 in un centro di terzo livello con l'obiettivo di individuare i fattori di rischio per EPP (perdita ematica ≥ 1.000 ml e/o necessità di trasfusioni) (Magann 2005). La prevalenza di EPP nella popolazione in studio è risultata pari al 5,15%. Le analisi di regressione logistica multivariata hanno individuato i seguenti fattori di rischio: etnia asiatica (OR: 1,8, IC 95%: 1,4-2,2); disturbi ematologici materni (OR: 1,3, IC 95%: 1,1-1,6); pregressa EPP (OR: 2,2, IC 95%: 1,7-2,9); terzo stadio prolungato (OR: 6,2, IC 95%: 4,6-8,2); gravidanza multipla (OR: 2,2, IC 95%: 1,5-3,2); emorragia ante partum (OR: 1,8, IC 95%: 1,3-2,3); lacerazioni del tratto genitale (OR: 1,7, IC 95%: 1,4-2,1); macrosomia (peso ≥ 4.000 g) (OR: 1,8, IC 95%: 1,4-2,3); induzione (OR: 1,8, IC 95%: 1,4-2,2); corioamnionite (OR: 1,3, IC 95%: 1,1-1,7); emorragia intra partum (OR: 1,5, IC 95%: 1,0-2,3); morte fetale intrauterina (OR: 2,6, IC 95%: 1,1-5,7); presentazione fetale con arto associato (OR: 3,0, IC 95%: 1,1-7,3); anestesia epidurale (OR: 1,3, IC 95%: 1,0-1,6); primo stadio prolungato (OR: 1,6, IC 95%: 1,0-1,6); secondo stadio prolungato (OR: 1,6, IC 95%: 1,1-2,1) e parto operativo con forcipe dopo fallimento della ventosa (OR: 1,9, IC 95%: 1,1-3,2).

Uno studio trasversale, condotto nel Regno Unito, ha incluso 37.497 donne che nel 1988 hanno partorito per via vaginale o mediante TC nei punti nascita di una intera regione (Stones 1993). La prevalenza di EPP grave (perdita ematica ≥ 1.000 ml) nella popolazione in studio è risultata pari al 1,33%. Il travaglio di durata superiore alle 12 ore, la macrosomia, l'episiotomia, la placenta ritenuta e l'induzione sono stati individuati come fattori di rischio per EPP nelle donne che avevano partorito per via vaginale. Il mancato controllo dei fattori di confondimento non consente di trarre conclu-

sioni solide relativamente al ruolo dei fattori di rischio individuati.

Uno studio di coorte prospettico, realizzato in Argentina e Uruguay dal 2003 al 2005, ha arruolato 11.323 donne che hanno partorito per via vaginale (Sosa 2009) per identificare i fattori di rischio per EPP. I fattori che sono risultati associati in maniera statisticamente significativa sono principalmente relativi al secondo e terzo stadio del travaglio. Per l'EPP moderata (>500 ml) sono risultati associati: la placenta ritenuta (OR agg: 6,02, IC 95%: 3,50-10,36); la gravidanza multipla (OR agg: 4,67, IC 95%: 2,41-9,05); la macrosomia (OR agg: 2,36, IC 95%: 1,93-2,88); l'episiotomia (OR agg: 1,70, IC 95%: 1,15-2,50); la necessità di una sutura perineale (OR agg: 1,66, IC 95%: 1,11-2,49). L'EPP grave (>1.000 ml) è risultata associata alla placenta ritenuta (OR agg: 16,04, IC 95%: 7,15-35,99); alla gravidanza multipla (OR agg: 4,34, IC 95%: 1,46-12,87); alla macrosomia (OR agg: 3,48, IC 95%: 2,27-5,36); all'induzione del travaglio (OR agg: 2,00, IC 95%: 1,30-3,09) e alla necessità di una sutura perineale (OR agg: 2,50, IC 95%: 1,87-3,36).

Negli USA è stato realizzato uno studio caso controllo per identificare i fattori di rischio per EPP (Combs 1991a) arruolando tutte le donne ($n=9.598$) che hanno partorito per via vaginale in un singolo ospedale di III livello tra il 1978 e il 1988. I casi sono stati definiti in base alla rilevazione di un decremento di 10 o più punti percentuali dell'ematokrito tra l'ammissione e il post partum e in base alla necessità di trasfusioni. Ad ogni caso sono stati appaiati 3 controlli e mediante un'analisi logistica multivariata sono stati identificati i seguenti principali fattori di rischio per EPP: prolungamento del terzo stadio del travaglio (OR agg: 7,56); preeclampsia (OR agg: 5,02); episiotomia mediolaterale (OR agg: 4,67); precedente EPP (OR agg: 3,55); gravidanza gemellare (OR agg: 3,31); arresto della discesa della parte presentata (OR agg: 2,91); lacerazioni dei tessuti molli (OR agg: 2,05).

Uno studio caso controllo con l'obiettivo di identificare i fattori di rischio per EPP è stato realizzato negli USA (Combs 1991b) arruolando tutte le donne ($n=3.052$) che hanno partorito mediante TC in un singolo ospedale di III livello tra il 1978 e il 1988. I casi sono stati definiti in base alla rilevazione di un decremento di 10 o più punti percentuali dell'ematokrito tra l'ammissione e il post partum e in base alla

necessità di trasfusioni. Ad ogni caso sono stati appaiati 3 controlli e mediante un'analisi logistica multivariata sono stati identificati il seguente principale fattore di rischio per EPP: anestesia generale (OR agg: 2,94); amnioniti (OR agg: 2,69); preeclampsia (OR agg: 2,18); prolungamento della fase attiva del travaglio (OR agg: 2,40); arresto del secondo stadio (OR agg: 1,90); etnia ispanica (OR agg: 1,82).

Uno studio *population-based* è stato condotto in un singolo ospedale di riferimento in Israele (Sheiner 2005) confrontando tutti i parti singoli complicati da EPP con quelli delle donne che non hanno sviluppato questa complicazione. Tra il 1988 e il 2002 sono stati arruolati 154.311 parti. Mediante un'analisi logistica multivariata sono stati identificati i seguenti fattori di rischio per EPP: placenta ritenuta (OR agg: 3,5, IC 95%: 2,1-5,8); mancata progressione durante il secondo stadio del travaglio (OR agg: 3,4, IC 95%: 2,4-4,7); placenta accreta (OR agg: 3,3, IC 95%: 1,7-6,4); lacerazioni (OR agg: 2,4, IC 95%: 2,0-2,8); parti vaginali operativi (OR agg: 2,3, IC 95%: 1,6-3,4); neonati grandi per l'epoca gestazionale (OR agg: 1,9, IC 95%: 1,6-2,4); disordini ipertensivi (OR agg: 1,7, IC 95%: 1,2-2,1); induzione del travaglio (OR agg: 1,4, IC 95%: 1,1-1,7) e accelerazione del travaglio con ossitocina (OR agg: 1,4, IC 95%: 1,2-1,7).

Uno studio osservazionale prospettico (Briley 2014) ha arruolato 10.213 donne che hanno partorito in due maternità del Regno Unito nel 2008-2009 con l'obiettivo di definire i fattori di rischio per EPP ≥ 500 ml, e per la sua progressione in EPP grave ≥ 1.500 ml. Oltre ai fattori di rischio noti (gravidenza multipla, placenta previa, preeclampsia e macrosomia in epoca prenatale e placenta ritenuta, parto operativo e TC) sono stati identificati i seguenti fattori indipendenti per EPP ≥ 500 ml: l'etnia nera Africana (OR agg: 1,77, IC 95%: 1,31-2,39) e la riproduzione assistita (OR agg: 2,93, IC 95%: 1,30-2,39). Sono stati identificati anche nuovi fattori di rischio per la progressione in EPP severa che includono: un indice di deprivazione multipla (OR agg: 1,75, IC 95%: 1,11-2,74), la multiparità senza TC (OR agg: 1,65, IC 95%: 1,20-2,28) e la somministrazione di steroidi per indicazione fetale (OR agg: 2,00, IC 95%: 1,24-3,22). Analisi multivariate hanno permesso di dimostrare che fattori di rischio prenatali e acquisiti in gravidanza possono essere influen-

zati dagli eventi intra partum come il ricorso al taglio cesareo elettivo (OR agg: 24,4, IC 95%: 5,53-108,00), a quello d'emergenza (OR agg: 40,5, IC 95%: 16,30-101,00) e la placenta ritenuta (OR agg: 21,3, IC 95%: 8,31-54,7).

Uno studio retrospettivo di coorte (Wikkelso 2014) ha identificato attraverso un *database* nazionale 96.545 donne che hanno partorito per la prima o seconda volta in Danimarca tra il 2001 e il 2009 e hanno ricevuto una trasfusione di emazie concentrate. L'obiettivo dello studio è l'identificazione di fattori di rischio per la trasfusione del post partum clinicamente utili e la stima di un valore predittivo positivo nelle donne al primo e secondo parto. Nel parto vaginale il principale fattore di rischio è la ritenzione di tessuto placentare, che purtroppo viene diagnosticata comunemente all'inizio della perdita ematica compromettendone l'utilità nella pratica clinica. Gli autori concludono che la predizione del rischio di trasfusione è difficile e che occorrerebbe identificare strumenti per una diagnosi precoce della placenta ritenuta.

In sintesi, nella letteratura presa in esame, gli studi metodologicamente robusti e dotati di un adeguato controllo per il confondimento hanno identificato i seguenti come i principali fattori di rischio prenatale e intra partum per EPP: pregressa EPP, placenta ritenuta, gravidanza multipla, morte fetale intrauterina, prolungamento del secondo e del terzo stadio, macrosomia (peso >4.000 g), parto operativo con forcipe, episiotomia, preeclampsia. Le donne a rischio dovrebbero essere esposte a un *counselling* per valutare l'appropriatezza del luogo scelto per il parto e discutere le modalità assistenziali.

Studi su fattori di rischio singoli

1. Anemia

Descrizione narrativa delle prove

Un'analisi secondaria di un trial clinico randomizzato sull'uso di diversi dosaggi di ossitocina per la prevenzione dell'atonia uterina post partum vaginale, tramite un modello di regressione logistica, ha individuato l'anemia tra i fattori di rischio per atonia uterina (OR: 2,46, IC 95%: 0,92-6,56) (Wetta 2013).

Uno studio retrospettivo condotto in Israele prendendo in esame oltre 75.000 cartelle cliniche di donne che hanno partorito tra il 2005 e il 2012 ha riscontrato un rischio più elevato di taglio cesareo (OR: 1,30, IC 95%: 1,13-1,49,

$p < 0,001$), trasfusione materna dopo il parto (OR: 5,48, IC 95%: 4,57-6,58; $p < 0,001$) e minore indice di Apgar (Apgar 5' < 7: OR: 2,21, IC 95%: 1,84-2,64; $p < 0,001$), nelle donne con una concentrazione emoglobinica inferiore a 11 g/dl nel terzo trimestre, ma non ha evidenziato un aumento del rischio di EPP nelle donne anemiche (Drukker 2015).

2. Inserzione bassa della placenta

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio trasversale condotto in Canada fra il 1997 e il 1999 ha valutato le complicanze ostetriche della inserzione bassa della placenta diagnosticata nel secondo trimestre in un campione di 7.641 donne, il 9,2% delle quali con inserzione bassa della placenta (Ogueh 2003). Le donne con diagnosi di inserzione bassa della placenta al secondo trimestre presentavano un rischio quasi doppio (OR: 1,8, IC 95%: 1,1-2,7) di EPP (perdita ematica ≥ 500 ml dopo parto vaginale e ≥ 1.000 ml dopo parto con taglio cesareo) rispetto alle donne con inserzione normale della placenta. L'aumentato rischio di EPP rimaneva tale anche escludendo i 20 casi di placenta previa al momento del parto (OR: 1,6, IC 95%: 1,0-2,5).

3. Fumo

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio di coorte condotto nel Regno Unito ha confrontato gli esiti ostetrici di 400 donne fumatrici con quelli di 400 donne non fumatrici (Guirgis 1997). Sebbene si sia riscontrata una più elevata incidenza di EPP fra le donne fumatrici, i limiti metodologici dello studio non consentono di trarre conclusioni definitive sul ruolo del fumo come fattore di rischio per EPP.

4. Parto oltre il termine

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio trasversale (Olesen 2003) danese ha raccolto retrospettivamente, attraverso il registro delle nascite, tutte le gravidanze singole oltre il termine (≥ 42 settimane) assistite tra il 1978 e il 1993 ($n=78.022$) e ha selezionato un campione *random* del 5% delle donne ($n=47.021$) che hanno partorito negli stessi anni per verificare l'associazione tra la nascita oltre il termine e gli esiti sfavorevoli perinatali. Dal campione di controllo sono state escluse le gravidanze pre e post ter-

mine e, per limitare il rischio di confondimento, i parti con induzione del travaglio. Grazie a un *record-linkage* con le schede di dimissione ospedaliera è stato possibile risalire alle complicazioni materne. Un modello di regressione logistica ha mostrato un rischio aumentato per diverse complicanze perinatali nelle gravidanze oltre il termine. Tra queste, il rischio di EPP è risultato significativamente maggiore (OR agg: 1,37, IC 95%: 1,28-1,46) rispetto alle gravidanze concluse entro il termine. Stratificando per peso del neonato, l'OR aggiustato è risultato significativo solo nel gruppo di neonati con peso compreso tra 2.500 e 4.499 g.

5. Macrosomia

Descrizione narrativa delle prove

Sono stati identificati 4 studi osservazionali.

Uno studio trasversale, di qualità discreta, realizzato nel Regno Unito (Jolly 2003), ha valutato il rischio ostetrico in 350.311 gravidanze singole a termine, assistite tra il 1988 e il 1997. Gli esiti perinatali sfavorevoli in un gruppo di 259.902 neonati con peso alla nascita compreso tra 2.500 e 4.000 g sono stati confrontati con quelli ottenuti in un gruppo di 36.462 neonati con peso > 4.000 g. Il prolungamento del travaglio e gli interventi ostetrici sono risultati più frequenti nel gruppo di neonati > 4.000 g che risultano associati a un aumento del rischio di traumi perineali e di EPP. Nell'analisi multivariata, le madri dei neonati macrosomi presentano un rischio doppio di EPP dopo TC, sia d'elezione che d'emergenza (OR agg: 2,01, IC 95%: 1,93-2,10). Dall'analisi eseguita, prendendo in esame diversi percentili di peso neonatale, le donne con neonati il cui peso alla nascita supera il 90esimo percentile presentano ugualmente un rischio maggiore di EPP (OR agg: 1,63, IC 95%: 1,56-1,71) rispetto alle madri di neonati normopeso.

Uno studio trasversale (McEwan 1966) di qualità molto bassa, condotto nel Regno Unito, ha valutato le conseguenze cliniche dei neonati macrosomi prendendo in esame 7.992 parti avvenuti in un singolo ospedale tra il 1963 e il 1964. Gli autori riportano un'incidenza di EPP nei feti macrosomi pari all'8% rispetto al 4,4% rilevato nella totalità dei parti assistiti nel 1963. Il mancato controllo per possibili fattori confondenti compromette la validità dell'analisi, rendendola inconclusiva.

Uno studio di coorte retrospettivo statunitense (Stotland 2004) ha preso in esame le complicanze ostetriche secondarie alla macrosomia, includendo nello studio 146.526 nati vivi assistiti tra il 1995 e il 1999. L'analisi logistica multivariata ha mostrato un maggior rischio di EPP all'aumentare del peso del neonato oltre i 4.000 g. I nati con peso compreso tra 4.000-4.499 g presentano un OR agg: 1,69, IC 95%: 1,58-2,10; quelli con peso compreso tra 4.500-4.999 g un OR agg: 2,15, IC 95%: 1,86-2,48; e in casi di peso ≥ 5.000 g OR agg: 2,03, IC 95%: 1,33-3,09.

Uno studio condotto in Germania (Wollschlaeger 1999) ha arruolato 956 neonati macrosomici (peso >4.000 g) di madri non diabetiche in un singolo ospedale universitario, tra il 1990 e il 1997, per valutare le complicazioni materne della macrosomia rispetto a un gruppo di controllo di 6.407 neonati normopeso (3.000-3.999 g). A causa della scarsa qualità metodologica dello studio che non prevede alcun controllo dei possibili fattori confondenti, l'associazione significativa tra macrosomia ed EPP non può essere ritenuta conclusiva.

In sintesi, la macrosomia (negli studi generalmente intesa come peso ≥ 4.000 g) è responsabile di esiti materni sfavorevoli tra cui più alti tassi di EPP, di lacerazioni perineali, induzioni del travaglio, parti operativi e maggiore ricorso al TC. La condizione è associata a diabete e a eccessivo aumento di peso/obesità in gravidanza, che rappresenta una condizione in aumento nei paesi socialmente avanzati. I pochi lavori metodologicamente robusti, e con campioni sufficientemente ampi, rintracciati in letteratura, confermano un aumento di rischio di EPP in caso di macrosomia fetale con OR crescenti in funzione del peso neonatale. Tuttavia l'accertamento di un peso alla nascita >4.000 g, soglia adottata negli studi inclusi nella LG, è sempre postnatale e occorre tenere in adeguata considerazione la bassa specificità e sensibilità della sua definizione prenatale.

6. Indice di Massa Corporea (IMC)

Descrizione narrativa delle prove

Sono stati identificati 5 studi osservazionali, di cui 4 includono donne in soprappeso e uno donne sottopeso.

Uno studio osservazionale *population-based* realizzato nel Regno Unito tra il 1990 e il 1999

(Ushakiran 2005) ha incluso 60.167 nascite a termine di primigravide e ha studiato l'esito della gravidanza nelle donne con IMC >30 kg/m². Le donne con un IMC >30 hanno un maggior rischio di macrosomia, di interventi ostetrici e di conseguente morbosità neonatale e materna. Tra queste donne è stato rilevato un aumento significativo del rischio di EPP, definita come una perdita >500 ml, (OR agg: 1,5, IC 95%: 1,2-1,8), ma l'analisi dei dati non prevede alcun controllo per i possibili fattori di confondimento per cui l'associazione non può essere ritenuta conclusiva. L'aumento di rischio di EPP potrebbe infatti essere una conseguenza del maggior numero di cesarei cui vengono sottoposte le donne obese.

Uno studio di coorte (Robinson 2005), realizzato in Canada tra il 1988 e il 2002, include 142.404 donne e confronta retrospettivamente gli esiti materni delle donne obese e non obese, arruolate in un *database* perinatale *population-based*. Lo studio non ha preso in esame l'IMC per indisponibilità dell'informazione relativa all'altezza delle donne. L'analisi multivariata ha fatto emergere che le donne con obesità moderata (90-120 kg) presentano un rischio leggermente aumentato di EPP (OR agg: 1,12, IC 95%: 1,02-1,22), mentre non risulta un maggior rischio di EPP nelle donne obese (>120 kg) (OR agg: 1,07, IC 95%: 0,80-1,42). Tuttavia il gruppo di donne obese non presenta differenze nel tasso di trasfusioni rispetto alle non obese.

Uno studio *population-based* di coorte (Blomberg 2011) ha incluso retrospettivamente 1 milione 114 mila 71 donne con gravidanza singola, identificate attraverso il Registro nazionale delle nascite, che hanno partorito in Svezia tra il 1997 e il 2008. L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'associazione tra obesità materna e rischio di EPP >1.000 ml, e tra obesità e cause dell'EPP e tipo di parto. Le donne con IMC ≥ 40 hanno un rischio maggiore di EPP dopo parto vaginale (OR: 1,23, IC 95%: 1,04-1,45) e dopo parto operativo (OR: 1,69, IC 95%: 1,22-2,34). Dopo l'induzione del travaglio il rischio di EPP non è influenzato dall'IMC. L'obesità materna è un fattore di rischio per l'uso di eparina (OR: 2,86, IC 95%: 2,22-3,68). I limiti dello studio includono l'uso della classificazione ICD10 per definire i vari tipi di emorragia, la variabilità nei criteri diagnostici nella stima della perdita ematica e la mancanza

di controllo per l'uso di ossitocina e di analgesia epidurale quali possibili confondenti. Gli autori suggeriscono la somministrazione profilattica di uterotonici nel post partum nelle donne obese, al fine di prevenire l'EPP da atonia uterina.

Uno studio retrospettivo (Sebire 2001a), di qualità discreta, condotto nel Regno Unito tra il 1989 e il 1997, ha preso in esame, attraverso un *database* perinatale validato, 287.213 gravidanze singole a termine. Il 61,6% delle donne sono di peso normale (IMC 2-24,9), il 27,5% sono moderatamente obese (IMC 25-29,9) e il 10,9% fortemente obese (IMC ≥ 30). L'analisi multivariata ha evidenziato un incremento del rischio di EPP (definita come una perdita > 1.000 ml) all'aumentare del IMC. Per IMC compresi tra 25 e 30 l'OR agg: è pari a 1,16, IC 95%: 1,12-1,21; per un BMI > 30 un OR agg: 1,39, IC 95%: 1,32-1,46, dopo aver aggiustato per altre variabili, incluse l'etnia, la parità, l'età e la storia di disturbi ipertensivi.

Un altro studio (Sebire 2001b) condotto nel Regno Unito tra il 1988 e il 1997, che ha utilizzato la stessa popolazione dello studio precedente, ha incluso 215.105 donne dallo stesso *database* perinatale con l'obiettivo di rilevare esiti perinatali avversi in donne sottopeso (IMC < 20) rispetto alle donne con un IMC compreso tra 20 e 25. L'analisi multivariata ha fatto emergere che le donne sottopeso con IMC < 20 hanno un minor rischio di EPP (OR agg: 0,85, IC 95%: 0,80-0,90) e di EPP grave (OR agg: 0,83, IC 95%: 0,72-0,95).

Uno studio di coorte *population-based* ha analizzato 226.958 gravidanze singole a termine avvenute in Canada tra il 2004 e il 2012 (Shummers 2015). L'obiettivo dello studio consisteva nel valutare il rischio assoluto di esiti avversi materni e perinatali in base a piccole differenze di IMC pre-gravidico. Differenze di IMC pre-gravidico non sono risultate associate al rischio di EPP che necessita di trattamento, né a mortalità o grave morbosità materna. Al contrario, una differenza del 10% dell'IMC prima dell'inizio della gravidanza risulta associato a una riduzione di almeno il 10% del rischio di preeclampsia, diabete gestazionale, macrosomia e nati mortalità.

In sintesi, l'obesità materna comporta un incremento significativo di rischio perinatale, sia fetale sia materno, che risulta indipendente anche dopo la correzione per i potenziali

fattori di confondimento. Il rischio aumenta all'aumentare del grado di obesità. Le donne con un IMC > 30 hanno un maggior rischio di macrosomia, di interventi ostetrici, tra cui il TC, e di conseguente morbosità neonatale e materna. L'EPP risulta più frequente nelle donne obese (IMC > 30), mentre le donne in sottopeso (IMC < 20) presentano un rischio ridotto.

7. Prolungamento del secondo stadio

Descrizione narrativa delle prove

Sono stati identificati 6 studi osservazionali.

Uno studio *cross-sectional* (Myles 2003) ha identificato retrospettivamente le cartelle cliniche di 6.791 donne che hanno partorito tra il 1996 e il 1999 in un ospedale universitario di Chicago. Lo studio confronta l'incidenza di esiti perinatali nelle 6.259 donne con una durata del secondo stadio ≤ 120 minuti con le 532 pazienti con durata > 120 minuti. Il rischio di EPP (definita come una perdita > 500 ml dopo parto spontaneo e > 1.000 ml dopo TC) risulta significativamente maggiore nel gruppo con durata del secondo stadio > 120 minuti. Non sono state osservate differenze significative in termini di incidenza di EPP nei casi in cui la durata del secondo stadio ha superato le 4 ore.

Uno studio *cross-sectional* tedesco (Janni 2002), di qualità bassa, ha arruolato 1.457 parti consecutivi, assistiti in un punto nascita universitario dal 1999 al 2000, e ha verificato una serie di esiti perinatali in base alla durata del secondo stadio del travaglio. Lo studio definisce prolungata una durata > 2 ore. La perdita ematica è risultata associata a un secondo stadio prolungato, con una differenza statisticamente significativa mediana tra intra e post partum di 1,84g/dl di Hb nei secondi stadi prolungati rispetto a 0,79 g/dl di Hb rilevati in quelli con durata < 2 ore ($p < 0,001$). Tuttavia, l'analisi dei dati non prevede un controllo per possibili fattori confondenti, e pertanto l'associazione non può essere ritenuta conclusiva.

Uno studio *cross-sectional* realizzato per verificare le caratteristiche del secondo stadio del travaglio (Paterson 1992) e l'associazione tra la sua durata e la morbosità neonatale e materna, ha analizzato retrospettivamente 36.727 gravidanze singole, avvenute consecutivamente in 17 maternità del Regno Unito nel 1988, e registrate in un *database* perinatale. L'analisi multivariata

condotta su 25.069 donne che rispondevano ai criteri di inclusione (insorgenza spontanea del travaglio e parto di un feto singolo ≥ 37 settimane in presentazione cefalica) ha dimostrato un'associazione significativa tra il prolungamento della durata del secondo stadio e il tasso di EPP. Per la durata del secondo stadio compresa tra 120-179 minuti è stato calcolato un OR agg: 1,6, IC 95%: 1,3-1,9; per una durata compresa tra 180-239 minuti un OR agg: 1,7, IC 95%: 1,3-2,3, e per una durata oltre i 230 minuti un OR agg: 1,0, IC 95%: 1,2-2,8. Tuttavia nello studio i fattori di maggior rischio per EPP sono risultati essere il parto operativo (OR agg: 2,9) e il peso fetale ≥ 4.000 g (OR agg: 2,7).

Uno studio *cross-sectional* statunitense (Cohen 1977) ha arruolato 4.403 nullipare per valutare se una diversa durata del secondo stadio del travaglio sia associata a un peggioramento degli esiti intra partum materni e fetali. L'analisi dei dati ha fatto rilevare un maggior rischio di EPP ($p < 0,001$), ma non essendo stato effettuato alcun aggiustamento per possibili fattori confondenti, l'associazione non può essere ritenuta conclusiva.

Uno studio di coorte retrospettivo statunitense (Cheng 2004), di discreta qualità, ha preso in esame 15.759 nullipare, a termine, con gravidanza singola in presentazione cefalica che hanno partorito in un ospedale universitario di San Francisco tra il 1976 e il 2001. Dividendo la durata del secondo stadio in intervalli di 1 ora sono stati verificati alcuni esiti neonatali e materni in funzione della durata del secondo stadio del travaglio. Potenziali confondenti sono stati controllati mediante un'analisi multivariata con un modello di regressione logistica. Il prolungamento del secondo stadio è risultato associato a un maggior rischio di EPP passando da 7,1% nell'intervallo 0-1 ora a 30,9% in caso di prolungamento > 4 ore. Controllando per i potenziali confondenti (parto vaginale operativo, episiotomia, peso e posizione fetale) attraverso l'analisi multivariata, il maggior rischio di EPP è rimasto significativo in caso di durata del secondo stadio > 3 ore.

Un'analisi retrospettiva di un *database* regionale nel Regno Unito (Saunders 1992) ha permesso di valutare l'associazione tra la durata del secondo stadio del travaglio di parto e la morbosità materna e neonatale. Su oltre 25.000 donne che hanno partorito nel 1988 il prolungamento del secondo stadio è risultato un

fattore di rischio indipendente per la morbosità materna precoce, mentre non sono state rilevate associazioni con esiti neonatali sfavorevoli. L'allungamento del secondo stadio è risultato associato a un aumento del rischio di EPP con OR: 1,6 (IC 95%: 1,3-1,9) in caso di durata del secondo stadio compresa tra 120 e 179 minuti e OR: 1,9 (IC 95%: 1,2-2,8) in caso di durata del secondo stadio ≥ 240 minuti. Tuttavia la diagnosi di prolungamento del secondo stadio rimane basata su criteri arbitrari e lo studio non prende in esame la durata del periodo espulsivo.

In sintesi, il prolungamento del travaglio è stato sempre interpretato come un potenziale rischio per gli esiti neonatali e materni anche se la sua definizione e diagnosi si basava su criteri arbitrari. Dalla fine degli anni '70 sono state pubblicate diverse prove che hanno rivisitato questo concetto, suggerendo che non esiste un rischio di morbosità fetale che possa sostenere un'indicazione alla riduzione della durata del secondo stadio entro le 2 ore. La durata del secondo stadio risulta associata a un aumento della morbosità materna, con aumento dei tassi di EPP, delle lacerazioni perineali di 3° e 4° grado, delle corinamnioniti e dei parti vaginali operativi. L'incremento del rischio di morbosità materna è più evidente in caso di prolungamento oltre le 4 ore, e il frequente ricorso al parto operativo è responsabile di parte di questa morbosità. Nonostante oggi sia chiaro che il parametro da tenere in considerazione non sia il tempo, ma la discesa della parte presentata, definire quando sia opportuno intervenire in caso di prolungamento della seconda fase del travaglio rimane un quesito di difficile soluzione. L'approccio personalizzato deve guidare la pratica del professionista sanitario, che deve prendere in considerazione le condizioni del benessere fetale, il rischio legato alla modalità di espletamento del parto, le complicazioni materne e le preferenze della donna.

8. Età materna

Descrizione narrativa delle prove

Sono stati identificati 4 studi osservazionali di qualità moderata

Uno studio *cross-sectional* realizzato nel Regno Unito (Jolly 2000) ha analizzato retrospettivamente una coorte di 385.120 gravidanze singole, assistite tra il 1988 e il 1997, stratificandole per età materna (18-34/ 35-40/ > 40 anni) al fine

di verificare gli esiti materni e neonatali associati alla diversa età materna. Le donne di età ≥ 35 anni presentano più frequenti complicazioni perinatali rispetto alle donne più giovani. Nello specifico, la regressione logistica ha evidenziato un aumento del rischio di EPP moderata (OR: 1,14, IC99%: 1,09-1,19) e di EPP grave (OR: 1,28, IC99%: 1,16-1,41) tra le donne di età pari a 35-40 anni e un aumento del rischio di EPP moderata (OR: 1,27, IC99%: 1,15-1,39) e di EPP grave (OR: 1,55, IC99%: 1,29-1,88) tra le donne di età > 40 anni.

Uno studio giapponese (Ohkuchi 2003) ha studiato retrospettivamente l'associazione tra l'età materna e il rischio di perdita ematica post parto prendendo in esame le cartelle cliniche di 10.053 donne che avevano partorito un feto singolo ≥ 22 settimane tra il 1992 e il 1999. L'analisi logistica multivariata ha riportato un OR agg: 1,5, IC 95%: 1,2-1,9 di rischio di EPP nelle donne di età ≥ 35 anni che hanno partorito per via vaginale e un OR agg: 1,8, IC 95%: 1,2-2,7 in quelle che hanno subito un TC.

Uno studio retrospettivo di coorte (Mehta 2014), realizzato in un ospedale londinese frequentato da donne immigrate, ha verificato gli esiti materni e neonatali di 64 casi di donne di età > 45 anni rispetto a 64 controlli di età compresa tra 20 e 30 anni appaiati per etnia, paese di origine e parità. Il 90% dei casi si era sottoposto a tecniche di procreazione medicalmente assistita e il loro rischio di perdita ematica risulta triplicato (669,2 *versus* 272,4 ml) rispetto ai controlli. Tuttavia le gravidanze in età avanzata sono influenzate da aspetti culturali e da un aumento di numerosi fattori di rischio per esiti materni sfavorevoli.

Uno studio di coorte retrospettivo (Lao 2014) ha confrontato una serie di esiti materni e neonatali in donne di età > 35 anni *versus* donne di età < 35 anni a Hong-Kong tra il 1998 e il 2008. Le donne che hanno partorito oltre i 35 anni di età (12.686/64.886 pari al 19,6% del totale) risultano avere un significativo incremento di fattori di rischio ostetrico, tra cui l'incidenza di EPP. L'analisi multivariata ha dimostrato che all'aumento dell'età si associa, in realtà, un decremento del rischio di EPP. Tale diminuzione di rischio è progressiva dai 25-29 anni fino a oltre i 40 anni rispetto al gruppo di riferimento composto dalle donne di età 20-24 anni. Gli autori concludono che l'età materna avanzata esprime

solo un fattore surrogato per l'aumento di rischio di EPP a causa dell'aumento assoluto dei fattori di rischio, delle complicanze ostetriche e del ricorso ad interventi medici nelle donne di età > 35 anni rispetto alle più giovani.

In sintesi, le donne di età ≥ 35 anni, rispetto alle più giovani, sono a maggior rischio di complicazioni in gravidanza e al parto.

9. Parità

Descrizione narrativa delle prove

Sono stati identificati 8 studi osservazionali, tre condotti nel Regno Unito, 3 negli USA e 2 in Australia.

Uno studio statunitense (Babinszki 1999) ha preso in esame l'effetto della parità sui fattori di rischio ostetrico in 133 multipare molto grandi (parità > 10), in 314 grandi multipare e in 2.195 donne alla prima gravidanza, assistite tra il 1988 e il 1998. L'analisi dei dati riporta un incremento significativo di rischio di EPP ma, a causa del mancato controllo dei potenziali fattori di confondimento, i risultati dello studio non sono conclusivi.

Uno studio del Regno Unito (Bugg 2002) confronta l'incidenza di complicazioni prenatali e intra partum e degli esiti neonatali in 397 grandi multipare (parità ≥ 5) rispetto a 397 multipare (parità 2-3) appaiate per età. L'analisi dei dati non ha evidenziato differenze nell'incidenza di EPP tra i due gruppi presi in esame (OR: 1,18, IC 95%: 0,6-2,4) e gli autori concludono che nei paesi socialmente avanzati la condizione di multiparità non dovrebbe essere considerata un fattore di rischio per gli esiti perinatali.

Uno studio australiano (Chang 1977) realizzato tra il 1974 e il 1975, di scarsa qualità metodologica, ha valutato il rischio ostetrico nelle grandi multipare e non ha evidenziato differenze nell'incidenza di EPP in base alla parità delle donne. Tuttavia l'analisi dei dati, a causa del mancato controllo dei potenziali fattori di confondimento, non è conclusiva.

Uno studio australiano (Humphrey 2003), realizzato tra il 1992 e il 2001, ha confrontato il rischio ostetrico tra 653 grandi multipare (parità ≥ 5) e 15.255 donne di controllo con parità < 5 . Il modello di regressione logistica ha rilevato un aumento di rischio *borderline* per EPP in caso di parità > 5 (OR: 1,36, IC 95%: 0,99-1,87).

Uno studio caso controllo retrospettivo del Regno Unito (Irvine 1996), di bassa qualità,

confronta l'incidenza di complicazioni ostetriche tra 229 grandi multipare (parità ≥ 5) e altrettanti controlli appaiati per età. L'analisi non prova alcun rischio aggiuntivo di EPP per i casi rispetto ai controlli.

Uno studio statunitense (Toohey 1995) ha preso in esame l'effetto della parità sui fattori di rischio ostetrico in 382 grandi multipare (parità ≥ 5) e altrettante donne con parità 2-4 appaiate per età, assistite tra il 1989 e il 1991. Non sono state rilevate differenze nell'incidenza di EPP tra i due gruppi (OR: 0,97, IC 95%: 0,57-1,63).

Uno studio statunitense (Yasmeen 2005) ha confrontato gli esiti materni e neonatali tra 25.512 grandi multipare e 265.060 multipare di controllo, attraverso un *record-linkage* di flussi sanitari nel 1997-98. L'analisi logistica multivariata ha evidenziato un incremento del rischio di sviluppare EPP in caso di grande multiparità (OR: 1,2, IC99%: 1,1-1,3).

In sintesi, non disponiamo di prove di efficacia sufficienti per affermare che le donne grandi multipare (parità ≥ 5) presentano un eccesso di rischio per esiti sfavorevoli della gravidanza, compresa l'insorgenza di EPP, rispetto alle donne con parità inferiore < 5 .

10. Riproduzione assistita (PMA)

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio *population-based* norvegese (Romundstad 2006), basato sul registro nazionale delle nascite, ha arruolato 845.384 gravidanze tra il 1998 e il 2002 per confrontare il rischio di placenta previa nelle 7.568 gravidanze insorte a seguito di tecniche di riproduzione assistita (PMA) rispetto ai concepimenti naturali. L'analisi multivariata mediante regressione logistica ha aggiustato il modello per età, parità, precedenti TC e intervallo tra le gravidanze e ha mostrato un rischio di 6 volte maggiore (OR: 5,6, IC 95%: 4,4-7,0). La stessa analisi, condotta sulle donne che hanno partorito una prima volta a seguito di un concepimento naturale, e a seguire mediante PMA, ha provato ugualmente un aumento del rischio (OR: 2,9, IC 95%: 1,4-6,1).

Uno studio di coorte retrospettivo (Healy 2010), condotto in Australia utilizzando un *database* nazionale, ha arruolato circa 862.000 parti singoli tra il 1991 e il 2004 con l'obiettivo di confrontare la prevalenza di emorragia ante partum, placenta previa, distacco di placenta e EPP primaria in 6.730 donne con gravidanza

singola insorta a seguito di tecniche di PMA rispetto a 24.619 donne della popolazione generale. Attraverso un modello di regressione logistica tutti gli esiti presi in esame sono risultati significativamente più frequenti tra le donne che si erano sottoposte a PMA. Nello specifico, le donne sottoposte a PMA hanno un OR: 1,3, IC 95%: 1,2-1,4 di rischio di EPP rispetto alla popolazione generale. L'etiopatogenesi di questa associazione non è stata ancora chiarita, ma l'analisi stratificata per i diversi metodi di PMA ha permesso di rilevare un'associazione con alcune tecniche e condizioni che lascia ipotizzare che il meccanismo critico possa risiedere in una funzionalità endometriale sub-ottimale secondaria al momento dell'impianto nelle donne sottoposte a PMA.

Uno studio di coorte retrospettivo (Elenis 2015) ha utilizzato il registro nazionale svedese delle nascite per confrontare il rischio di esiti materni sfavorevoli, tra cui l'EPP, in 76 donne relativamente giovani e in buone condizioni di salute, che hanno concepito un feto singolo con ovociti donati, rispetto a 150 controlli che hanno concepito spontaneamente e 63 che hanno concepito con ovociti autologhi sottoponendosi a tecniche di PMA. Le donne che hanno concepito con ovociti donati presentano un maggior rischio di esiti avversi e, nello specifico, un OR: 7,11, IC 95%: 2,02-24,97 di rischio di EPP rispetto alle donne senza problemi di infertilità, dopo aver aggiustato per le covariate di interesse mediante una regressione logistica. Il rischio di EPP risulta aumentato anche confrontando le donne che hanno concepito con ovociti donati con quelle sottoposte a tecniche di PMA con ovociti autologhi (OR: 3,67, IC 95%: 1,03-13,03).

In sintesi, le donne che si sottopongono a tecniche di PMA, rispetto a quelle che concepiscono naturalmente, sono a maggior rischio di EPP e di altre complicazioni in gravidanza e al parto, come l'emorragia ante partum, la placenta previa e il distacco di placenta.

11. Assunzione di antidepressivi (SSRI, SNRI) in gravidanza

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio di coorte *population-based* (Lindqvist 2014) ha incluso tutte le donne che hanno partorito tra il 2007 e il 2011 al Karolinska Hospital di Stoccolma. Le 500 donne che, in base alla revisione delle cartelle

cliniche, avevano assunto SSRI in gravidanza sono state classificate come “esposte”, tutte le altre (39.594) come “controlli”. Gli esiti principali dello studio sono la perdita ematica, l'EPP, l'anemia post partum e la durata dell'ospedalizzazione. Le donne esposte che hanno partorito per via vaginale rispetto ai controlli hanno un rischio aumentato in misura statisticamente significativa per tutti gli esiti presi in esame. Nello specifico, un rischio doppio di EPP (OR: 2,6, IC 95%: 2,0-3,5) e di anemia post partum (OR: 2,1, IC 95%: 1,5-2,9). Gli SSRI inducono una disfunzione iatrogena delle piastrine responsabile di un aumento del tempo di sanguinamento e del rischio di emorragia nel post partum.

Uno studio statunitense (Ford 2014) ha esaminato una coorte di donne in gravidanza tra il 2000 e il 2007 utilizzando il database nazionale Medicaid. Tra le 106.000 donne con diagnosi (ICD-9) di disturbi dell'umore o disturbi d'ansia, il 12% risulta consumatore in gravidanza e oltre la data del parto di SSRI (n=12.710) e l'1,4% (n=1.495) di farmaci non SSRI. Rispetto alle donne che non avevano assunto farmaci antidepressivi in gravidanza, coloro che avevano assunto SSRI hanno un OR: 1,47 (IC 95%: 1,33-1,62) di EPP e coloro che avevano assunto altri tipi di antidepressivi un OR: 1,39 (IC 95%: 1,07-1,81). Nonostante il disegno dello studio non permetta di escludere un potenziale *bias* di selezione e un confondimento, l'aumento del rischio di EPP nelle donne che avevano fatto uso di inibitori della serotonina deve essere preso in considerazione, anche a causa della maggiore frequenza di prescrizioni in gravidanza di questi farmaci rispetto al passato.

Uno studio *population-based* di coorte (Luppattelli 2014) è stato condotto prospetticamente utilizzando i dati del registro nazionale norvegese delle nascite includendo 57.279 donne che hanno partorito, l'1,02% delle quali aveva fatto uso di antidepressivi durante la gravidanza, per lo più (0,92%) SSRI e SNRI. Un modello di regressione logistica ha confrontato il rischio di emorragia in gravidanza e nel post partum tra queste donne e quelle che non avevano assunto alcun farmaco antidepressivo. Tra i 2 gruppi non è stata rilevata alcuna differenza nel rischio di EPP e un moderato aumento del rischio di emorragia nel primo trimestre di gravidanza (OR: 1,22, IC 95%: 1,06-1,39) e nel secondo (OR: 1,28, IC 95%: 1,07-1,55). I

limiti metodologici dello studio sono legati al basso tasso di rispondenza (43%) delle donne invitate a partecipare allo studio, alla possibile misclassificazione dell'esposizione in gravidanza, alla diagnosi di emorragia in gravidanza rilevata intervistando le donne, alla rilevazione della gravità della condizione di depressione attraverso 2 moduli autocompilati dalle donne e alla bassa potenza dello studio, nonostante le ampie dimensioni della coorte arruolata, e pongono pertanto dei limiti alle conclusioni del lavoro.

In sintesi, in base a 2 studi osservazionali, le donne che assumono SSRI in gravidanza, rispetto a quelle che non vi ricorrono, sono a maggior rischio di EPP.

Interventi per ridurre il rischio di EPP nelle donne con fattori di rischio noti

• **Quesito 3** • Nelle donne a rischio di EPP in gravidanza, quali interventi sono efficaci nel ridurre il rischio di EPP?

Prevenzione dell'anemia in gravidanza

Totale studi inclusi	7
Tipologia studi inclusi	1 revisione sistematica 1 revisione non sistematica, 1 revisione narrativa, 1 studio trasversale, 2 studi di coorte retrospettivi e 1 analisi secondaria di un RCT
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	Barroso 2011, Candio WHO 2007, LG gravidanza fisiologica SNLG 2011, NICE 2014, RCOG. Green-top Guideline No. 47, WHO 2011, SNLG-ISS 2011

Punti chiave

- I dati disponibili sul ruolo dell'anemia quale fattore di rischio per EPP sono controversi e basati su prove poco robuste, ma il suo ruolo quale fattore di rischio per atonia uterina e trasfusioni materne è riconosciuto;
- l'associazione dell'anemia in gravidanza con numerosi esiti avversi materni e neonatali è documentata e l'elevata prevalenza della condizione, anche nei paesi occidentali, rimanda all'importanza di diagnosticare e trattare questa condizione per la quale disponiamo

- di *test* diagnostici e trattamenti efficaci;
- oltre allo *screening* in gravidanza e alla supplementazione di ferro per via orale in caso di livelli di emoglobina inferiore al normale per l'epoca di gravidanza ($<11\text{g}/100\text{ml}$ nel primo trimestre e $<10,5\text{ g}/100\text{ml}$ da 28 settimane), le donne devono ricevere informazioni su come migliorare l'assunzione di ferro con l'alimentazione e sui fattori che interferiscono con l'assorbimento del ferro;
- le emoglobinopatie ereditarie costituiscono una causa di anemia di crescente rilievo.

Descrizione narrativa delle prove

Un'analisi secondaria di un trial clinico randomizzato sull'uso di diversi dosaggi di ossitocina per la prevenzione dell'atonia uterina dopo parto vaginale, tramite un modello di regressione logistica, ha individuato l'anemia tra i fattori di rischio per atonia uterina (OR: 2,46, IC 95%: 0,92-6,56) (Wetta 2013).

Uno studio retrospettivo, condotto in Israele prendendo in esame oltre 75.000 cartelle cliniche di donne che hanno partorito tra il 2005 e il 2012, ha riscontrato un rischio più elevato di taglio cesareo (OR: 1,30, IC 95%: 1,13-1,49, $p<0,001$), trasfusione materna dopo il parto (OR: 5,48, IC 95%: 4,57-6,58; $p<0,001$) e minore indice di Apgar (Apgar a 5' <7 : OR: 2,21, IC 95%: 1,84-2,64; $p<0,001$) nelle donne con una concentrazione emoglobinica inferiore a 110 g/L nel terzo trimestre, ma non ha provato un aumento del rischio di EPP nelle donne anemiche (Drukker 2015).

Uno studio di coorte retrospettivo, condotto in Scozia su 80.422 gravidanze singole assistite fra il 1995 e il 2012, ha riscontrato un'associazione tra anemia durante la gravidanza ($\text{Hb}\leq 100\text{g/L}$) ed emorragia anteparto (OR agg: 1,26, IC 95%: 1,17-1,36), infezioni materne post partum (OR agg: 1,89, IC 95%: 1,39-2,57), trasfusioni materne (OR agg: 1,87, IC 95%: 1,65-2,13), natimortalità (OR agg: 1,42, IC 95%: 1,04-1,94), ridotta probabilità di EPP (OR agg: 0,92, IC 95%: 0,86-0,98) e basso peso alla nascita (OR agg: 0,77, IC 95%: 0,69-0,86) (Rukuni 2016).

Una recente revisione non sistematica, finalizzata a fare il punto delle prove disponibili sull'opportunità di uno *screening* del deficit di ferro e dell'anemia sideropenica in gravidanza, condotta nel Regno Unito, presenta una sintesi delle raccomandazioni di riferimento per la gestione dell'anemia in gravidanza disponibili in Gran Bretagna (Rukuni 2015).

In Italia, l'anemia falciforme e le anemie talassemiche sono le emoglobinopatie più diffuse, ereditabili per via autosomica recessiva (SNLG-ISS 2011). Una revisione sistematica di ventuno studi ($n=26.349$ donne con anemia falciforme; $n=26.151.746$ donne senza anemia falciforme) ha osservato in gravidanze in donne con anemia falciforme, rispetto alle donne senza malattia, un aumentato rischio di mortalità materna (rischio relativo, RR: 5,98; IC 95%: 1,94-18,44), oltre che preeclampsia natimortalità, parto pretermine e nati piccoli per età gestazionale (Oteng-Ntim 2015). Le alfa talassemie, comuni negli individui di originari del sud-est asiatico, possono anche colpire persone di origine africana o mediterranea. Le alfa talassemie sono il risultato della delezione di uno o più dei quattro geni responsabili della sintesi dell'alfa globina. I pazienti con delezione di tutti e quattro i geni sviluppano idrope fetale secondaria ad anemia grave e muoiono prima della nascita o subito dopo. Le madri di questi neonati sono a rischio di tossiemia durante la gravidanza, di parto operativo e di emorragia post partum (SNLG-ISS 2011).

Attualmente, l'epidemiologia storica di queste emoglobinopatie è radicalmente cambiata, i portatori sani sono presenti in tutto il mondo e si registra un numero di nascite maggiore nelle aree non endemiche di immigrazione nell'Europa settentrionale che nei paesi mediterranei endemici. Si ritiene che a causare questo aumento di incidenza in aree non endemiche sia non solo il crescente numero di immigrati e di matrimoni endogamici, ma anche il fatto che la prevenzione primaria, spesso disponibili nei paesi di origine, non sia stata adeguatamente introdotta nei sistemi sanitari di molti paesi non endemici di immigrazione (Giordano 2014).

Prevenzione della EPP in donne affette da malattie emorragiche congenite (MEC)

Totale studi inclusi	5
Tipologia studi inclusi	2 revisioni sistematiche di studi osservazionali e serie di casi, 1 revisione sistematica di RCT, 1 studio retrospettivo, 1 studio prospettico
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	AHCDO 2007, Dunkley 2009, Huq 2011, James 2009, James 20011, Kadir 2009, Laffan 2014, Lee 2006, Mannucci 2009, Nichols 2008, Palla 2015, World Federation of Hemophilia 2012

Punti chiave

- Nelle donne affette da MEC, la terapia sostitutiva profilattica al parto è indicata quando i livelli degli specifici fattori della coagulazione risultano al di sotto di valori soglia;
- fattori concentrati, derivati da plasma virus inattivato o ricombinanti, sono da preferire al plasma fresco o ai crioprecipitati per il minor rischio di trasmissione virale;
- non disponiamo di dati certi sui tempi per il monitoraggio del livello dei fattori della coagulazione, sul dosaggio dei fattori concentrati da somministrare, sul livello ematico dei fattori della coagulazione da raggiungere con la terapia sostitutiva, e sulla durata temporale della stessa;
- altri farmaci disponibili per la profilassi, con i vantaggi del basso costo e dell'assenza di rischio di trasmissione virale, sono la desmopressina acetato in casi specifici e l'acido tranexamico come adiuvante nelle donne con emofilia o altri difetti dell'emostasi lievi.

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica (Karanth 2015) sull'impiego di desmopressina acetato (DDAVP) per la prevenzione e trattamento dei sanguinamenti acuti in gravidanza non ha identificato studi controllati e randomizzati (RCT). DDAVP è un analogo sintetico dell'ormone antidiuretico (vasopressina). Il suo effetto emostatico consiste nell'aumentare il rilascio di fattore di VW e fattore VIII. È quindi indicato per la profilassi in caso di malattia di VW di tipo 1, casi selezionati di malattia di VW di tipo 2, nella emofilia A lieve-moderata e nei difetti (anche

acquisiti) della funzione piastrinica. Il picco terapeutico è raggiunto con infusione endovenosa in 30-90 minuti; i livelli dei fattori permangono alti per 6-8 ore. Le vie intranasale o sottocutanea hanno un assorbimento variabile e sono utilizzate per la profilassi a domicilio. Il suo utilizzo deve essere evitato in caso di preeclampsia ed eclampsia per i già alti livelli di fattore di VW.

DDAVP causa ritenzione idrica e i pazienti che lo ricevono devono essere sottoposti a restrizione di fluidi (<1 L nelle 24 ore) per evitare il rischio convulsioni da intossicazione idrica e iponatremia (Lee 2006; Kadir 2009; Mannucci 2009). La contemporanea somministrazione di ossitocina può aumentare l'effetto ritenitivo. Sono stati riportati casi di ipercontrattilità uterina e parto prematuro in caso di somministrazione di DDAVP prima del parto, non confermati in altri studi (Karanth 2015).

Una revisione sistematica di studi osservazionali (Trigg 2012) ha incluso 30 studi (8 prospettici, 6 retrospettivi, 16 *case reports*) che hanno valutato il trattamento con DDAVP in gravidanza, parto e puerperio, in 21 studi come profilassi per la prevenzione dell'EPP (in 20 studi alla dose di 0,3-0,4 µg/kg con infusione endovenosa in 30 minuti e in uno studio 300 µg per via nasale). Tra le 172 gravide (la maggior parte affetta da malattia di VW tipo 1) che hanno assunto DDAVP a scopo profilattico si sono verificati 4 casi di EPP (2,5%). Considerando tutti gli studi, sono stati rilevati un caso di convulsioni da verosimile intossicazione idrica, un caso di parto prematuro e, in uno studio, *flushing* e cefalea. Non sono stati riportati eventi avversi neonatali nei 10 studi che li hanno valutati. Concludendo, i dati sull'utilizzo di DDAVP in gravidanza, pur promettenti, sono ancora limitati e provengono da piccoli studi e serie di casi.

Una revisione sistematica (Kreuziger 2013) ha valutato la profilassi durante il parto in donne con carenza di fattore VII. Il livello residuo di fattore VII non correla completamente con la tendenza al sanguinamento ed è quindi difficile stabilire quali gravide sono maggiormente candidate alla profilassi, che prevede la somministrazione del fattore carente, sia come plasma fresco congelato, sia come concentrato di fattore VII plasma-derivato o ricombinante, quest'ultimo più utilizzato, ma più costoso. La revisione ha raccolto i dati di 94 gravidanze da 62 donne con attività media di fattore VII di 5,5%. La

profilassi è stata effettuata in 30 casi (13 parti vaginali, 15 con taglio cesareo e 2 con modalità non specificata, pari al 32% dei parti). In 56 casi (40 parti vaginali e 16 tagli cesarei) non è stata effettuata la profilassi. Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nella percentuale di EPP fra i casi con profilassi (10%) e senza profilassi (14%). La profilassi non risulta quindi imperativa, ma deve essere disponibile e il suo impiego deve essere valutato caso per caso.

Uno studio retrospettivo (Stoof 2015), realizzato in 3 centri ematologici in Danimarca, ha valutato gli esiti di 185 parti in 154 donne con malattia di VW o portatrici di emofilia A o B, in cui la profilassi con fattori concentrati veniva effettuata per livelli di fattore di VW, VIII o IX <50 UI/dl nel terzo trimestre. È stata osservata un'incidenza di EPP pari a 34 % (62 parti), di cui 8% (14 casi) grave (>1.000 ml). Nei 26 parti in cui era stata effettuata la profilassi, l'incidenza di EPP è stata pari al 54%, di cui 19% grave. La probabilità di EPP severa nelle donne sottoposte a profilassi è stata maggiore (OR: 2,7, IC 95%: 1,2-6,3) rispetto ai parti senza profilassi.

Questi risultati concordano con quelli di uno studio prospettico (James 2015), realizzato in USA, che ha arruolato 40 donne sane e 32 donne con malattia di VW, il cui obiettivo era rilevare la diminuzione del fattore di VW e del fattore VIII dopo il parto. Tra le 35 gravidanze nel gruppo delle donne affette, in 17 casi era stata eseguita la profilassi con DDAVP o fattore di VW concentrato poiché i livelli di fattore di VW nel terzo trimestre risultavano inferiori al valore soglia (<50%). La perdita ematica media al parto tra le donne trattate è risultata maggiore (DM 615 ml, IC 95%: 473-758) rispetto a quella delle donne non trattate (DM 448 ml, IC 95%: 379-517).

Documenti prodotti in diversi paesi, o da panel internazionali, contenenti raccomandazioni per il *management* delle persone affette da disordini ereditari o, in maniera specifica, da emofilia o malattia di VW, concordano sulle seguenti indicazioni specifiche per la prevenzione dell'EPP (Lee 2006; AHCD 2007; Nichols 2008; Mannucci 2009; WHF 2012; Laffan 2014):

- nelle gravide affette da MEC, i livelli dei fattori della coagulazione carenti vanno controllati nel terzo trimestre e possibilmente il giorno del ricovero per il parto, per stabilire la necessità di profilassi in caso di livelli inferiori ai valori raccomandati;

- nelle gravide affette da MEC, il parto dovrebbe avvenire in centri che hanno a disposizione una équipe multidisciplinare formata da ostetrico, anestesista e medico esperto in patologie della coagulazione, con presenza di laboratorio, banca del sangue e concentrati dei fattori della coagulazione disponibili per il trattamento;
- se il feto non risulta affetto o sospetto tale, la condizione materna non controindica il parto vaginale, che deve comunque essere il meno traumatico possibile (minimizzare il rischio di parti prolungati, manovre strumentali, traumi perineali);
- la terapia sostitutiva profilattica è raccomandata anche nei primi giorni post partum (almeno 3-4 giorni se parto vaginale, 5-7 giorni se taglio cesareo), mantenendo i livelli del fattore carente nel range della normalità per la prevenzione delle EPP secondarie.

Differenze tra le raccomandazioni si osservano riguardo ai tempi per il monitoraggio del livello ematico dei fattori della coagulazione durante la gravidanza: a 28 e 34 oppure a 32-34 settimane di amenorrea, oppure una volta nel terzo trimestre e anche 10 giorni prima della data presunta del parto; al dosaggio dei concentrati di fattori da somministrare; al livello *target* dei fattori carenti da raggiungere con la terapia sostitutiva e per quanto tempo proseguirla.

Prevenzione e trattamento della EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue

• Quesito 4 • Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento della EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni di sangue?

Totale studi inclusi	2
Tipologia studi inclusi	2 studi di coorte retrospettivi
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	Gyamfi 2007, JPAC, Kidson-Gerber 2015, RCOG 2014

Punti chiave

- Le donne che rifiutano trasfusioni di sangue costituiscono una popolazione ostetrica con un maggiore rischio di mortalità e morbosità materna grave per EPP;
- non sono disponibili studi di buona qualità che abbiano valutato gli esiti materni e neonatali correlati all'EPP di specifici interventi preventivi o terapeutici per questa popolazione ostetrica;
- le attuali prove non consentono di raccomandare specifici protocolli per la prevenzione o il trattamento dell'EPP nelle donne che rifiutano trasfusioni. Tuttavia è possibile formulare raccomandazioni di buona pratica clinica richiamandosi a LG basate principalmente sul consenso fra esperti e a revisioni non sistematiche.

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio di coorte retrospettivo condotto negli Stati Uniti, che ha incluso 332 donne testimoni di Geova che hanno partorito in un unico centro clinico di terzo livello tra il 1988 e il 1999, ha riscontrato un rischio di mortalità materna per EPP 44 volte superiore nelle donne testimoni di Geova rispetto alle donne della popolazione generale che avevano partorito nello stesso ospedale e nello stesso periodo (RR: 44; IC 95%: 9-211) (Singla 2001).

Uno studio retrospettivo *population-based* condotto nei Paesi Bassi, che ha valutato tutti i casi di mortalità (n=538) e grave morbosità materna (n=1.606) registrati a livello nazionale tra il 1983 e il 2007, ha riscontrato tra le donne testimoni di Geova un rischio di mortalità materna per EPP aumentato di 130 volte, e un rischio di grave morbosità materna per EPP triplo rispetto alle donne della popolazione generale (Van Wolfswinkel 2008).

Entrambi gli studi – i più robusti disponibili a livello internazionale – evidenziano un rischio molto aumentato di mortalità per EPP e uno dei due studi anche di morbosità materna grave per EPP in questa popolazione.

Prevenzione della EPP nel parto vaginale

- **Quesito 5 • Quali interventi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di EPP (>500 ml) in donne che hanno partorito per via vaginale?**

Totale studi inclusi	23
Tipologia studi inclusi	11 revisioni sistematiche di RCT; 12 RCT
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	Begley 2015 NICE 2014, WHO 2012

Punti chiave

- RCT di qualità diversa indicano che L'ossitocina – IM o EV – offre benefici rispetto al non intervento o alla somministrazione di altri uterotonici – come alcaloidi dell'ergot o misoprostolo – e che l'ossitocina EV, ma non IM, *versus* nessun trattamento, è efficace nel ridurre il ricorso a uterotonici addizionali;
- RCT di elevata qualità indicano che la trazione controllata del cordone, *versus* la non trazione controllata del cordone, in associazione a ossitocina, non riduce la perdita ematica ≥ 500 o ≥ 1.000 ml e riduce il ricorso a uterotonici addizionali;
- RCT di qualità bassa indicano che il taglio tardivo del cordone, con il conseguente aumento di volume plasmatico circolante, nel nato pretermine riduce i rischi di emotrasfusione, emorragia intraventricolare (IVH) ed enterocolite necrotizzante (NEC); nel nato a termine aumenta il ferro di deposito;
- RCT di qualità moderata indicano che il massaggio uterino, associato a ossitocina, prima, dopo o indifferentemente dalla espulsione della placenta, non riduce l'EPP e solo dopo l'espulsione della placenta riduce il ricorso a uterotonici addizionali e la perdita ematica media, senza informazioni sul disagio materno.

Descrizione narrativa delle prove

Per la valutazione di efficacia e sicurezza dei trattamenti disponibili per la prevenzione

dell'EPP sono state selezionate 11 revisioni sistematiche di RCT e 12 RCT non inclusi in revisioni sistematiche.

Una revisione sistematica di RCT indica che in donne che hanno partorito per via vaginale, la somministrazione di ossitocina sintetica 10UI IM, confrontata con nessun trattamento, riduce la perdita ematica >500 ml (6 RCT, n=4.203; RR: 0,53, IC 95%: 0,38-0,74) e >1.000 ml (5 RCT, n=4.162; RR: 0,62, IC 95%: 0,44-0,87), il ricorso a uterotonici addizionali (4 RCT, n=3.174; RR: 0,56, IC 95%: 0,36-0,87) e la perdita ematica media (5 RCT, n=1.402; DM -99,46 ml, IC 95%: -181,97, -16,95), senza differenze negli altri esiti considerati (Westhoff 2013).

Una revisione sistematica di RCT rileva che l'ossitocina, confrontata con l'ergotamina, riduce in misura statisticamente significativa la perdita ematica >500 ml (5 RCT, n=2.226; RR: 0,76, IC 95%: 0,61-0,94), la nausea (3 RCT, n=1.091; RR: 0,18, IC 95%: 0,08-0,53) e il vomito (3 RCT, n=1.091; RR: 0,07, IC 95%: 0,02-0,25) senza differenze negli altri esiti considerati (Westhoff 2013).

Una revisione sistematica di RCT rileva che la combinazione di ossitocina e ergotamina, confrontata con la sola ergotamina, aumenta (1 RCT, n=34) di 61,0 ml (DM, IC 95%: 6,00-116,00) la perdita ematica media, senza differenze nella perdita ematica >500 ml e >1.000 ml e negli altri esiti considerati (Westhoff 2013).

Un RCT ha confrontato la carbetocina 100 µg con 10 UI di ossitocina in infusione endovenosa di due ore e non ha rilevato differenze fra i due trattamenti nella frequenza di EPP, ricorso a ulteriori uterotonici ed esiti avversi; alla carbetocina, rispetto alla ossitocina, è risultato associata una minore frequenza di ricorso al massaggio uterino (43,4% *versus* 62,3%, p<0,02) (Boucher 2004).

Quattro studi inclusi in una revisione sistematica di RCT hanno confrontato la carbetocina alla dose di 100 µg con 1 ml di sintometrina (ossitocina 5 UI + ergometrine 0,5 mg), senza rilevare differenze nel rischio di EPP (≥500 ml), EPP grave (≥1.000 ml), ricorso a ulteriori uterotonici ed emotrasfusione. Fra le donne nel gruppo carbetocina sono stati osservati meno frequentemente nausea (4 RCT, n=1.030; RR: 0,15, IC 95%: 0,24-0,40), vomito (4 RCT, n=1.030; RR: 0,21, IC 95%:

0,11-0,39), sudorazione (2 RCT, n=490; RR: 0,33, IC 95%: 0,12-0,90), tremori (3 RCT, n=790; RR: 0,41, IC 95%: 0,22-0,76), conati di vomito (1 RCT, n=370; RR: 0,14, IC 95%: 0,03-0,62), ipertensione (definita come pressione arteriosa ≥140/90 mmHg) 60 minuti dopo il parto (2 RCT, n=540; RR: 0,07, IC 95%: 0,01-0,54) e, ai limiti della significatività statistica, tachicardia (1 RCT, n=300; RR: 1,87, IC 95%: 1,01-3,47) (Jin B 2016).

Una revisione sistematica di RCT rileva che misoprostolo per os, confrontato con altri uterotonici, aumenta la frequenza di perdita ematica >500 ml (alla dose di 600 µg; 7 RCT, n=22.164; RR: 1,43, IC 95%: 1,34-1,52) e >1.000 ml (17 RCT, n=29.797; RR: 1,33, IC 95%: 1,16-1,52), è associato a una maggiore frequenza di qualsiasi effetto collaterale (alla dose di 400 µg; 1 RCT, n=499; RR: 1,43; IC 95%: 1,16-1,77), diarrea (13 RCT, n=27.011; RR: 1,83, IC 95%: 1,34-2,50), brividi gravi (5 RCT, n=20.823; RR: 7,24, IC 95%: 4,74-11,8) e febbre (5 RCT, n=2.642; RR: 6,68; IC 95%: 3,74-11,93) senza differenze negli altri esiti considerati (Tuncalp 2012).

La revisione sistematica condotta per questa linea guida ha identificato 9 RCT pubblicati successivamente (Chaudhuri 2015; Badejoko 2012; Al-Sawaf 2013; Tewatia 2014; Atukunda 2014; Rajaei 2014; Priya 2015; Musa 2015; Uncu 2015), condotti tutti in paesi a basso reddito. Questi studi hanno confrontato il misoprostolo, a dosaggi compresi fra 200 µg e 600 µg, per via orale, sublinguale, rettale o vaginale, con placebo, ossitocina 5 UI-10 UI intramuscolo o 20 UI in infusione endovenosa, mostrando una direzione degli effetti di beneficio e danno incoerenti fra gli studi, prevalentemente senza vantaggi nella frequenza di perdite ematiche >500 ml.

Una revisione sistematica di RCT mostra che il momento della somministrazione di uterotonici – precedentemente o successivamente all'espulsione della placenta – non influisce sulla perdita ematica >500 ml e >1.000 ml, sul ricorso a uterotonici addizionali, sulla perdita ematica media, sulla durata in minuti del terzo stadio, sulla frequenza di emotrasfusioni e di rimozioni manuali della placenta (Soltani 2010).

In un RCT il confronto fra somministrazione endovenosa o intramuscolare di ossitocina 10 UI, effettuata al disimpegno della spalla anteriore o all'espulsione del feto, non ha mo-

strato differenze statisticamente significative nella perdita ematica media, nella frequenza di EPP ≥ 600 ml, nei valori di emoglobina ed ematocrito dopo il parto. Solo le variazioni fra emoglobina ed ematocrito prima e dopo il parto sono risultate inferiori, in misura statisticamente significativa, quando l'ossitocina veniva somministrata endovena al disimpegno della spalla anteriore, rispetto alla somministrazione per via intramuscolare dopo espulsione del feto (Oguz Orhan 2014).

Una revisione sistematica ha valutato la somministrazione di metilergometrina dopo l'espulsione della placenta e ha incluso due RCT. La somministrazione orale di 0,125 mg di metilergometrina tre volte al giorno per tre giorni dopo l'iniezione endovenosa di 0,2 mg di metilergometrina oppure la somministrazione per via orale di 0,125 mg di metilergometrina tre volte al giorno per quattro settimane non è risultata associata a differenze nella frequenza di EPP ≥ 500 ml (Yaju 2013).

Una revisione sistematica di RCT ha incluso 5 studi, due dei quali di bassa qualità metodologica. Fra trazione controllata del cordone ombelicale e condotta d'attesa non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di EPP ≥ 1.000 ml, ricorso a emotrasfusione o a ulteriori uterotonici. Alla trazione controllata sono risultate associate una riduzione complessiva dell'EPP (5 RCT, $n=29.037$; RR: 0,93, IC 95%: 0,87-0,99), delle rimozioni manuali della placenta (3 RCT, $n=28.065$; RR: 0,70, IC 95%: 0,58-0,84) e della durata media del terzo stadio del travaglio (1 RCT, $n=4.050$; DM -3,20 minuti, SD -3,21, -3,19). Uno studio ($n=4.058$) ha riportato una maggiore frequenza di rottura del funicolo nel gruppo trazione controllata (RR: 44,28, IC 95%: 10,92-179,58) (Du 2014).

Una revisione sistematica di RCT ha incluso i tre RCT di migliore qualità compresi nella revisione sistematica di Du Y (2014). I risultati mostrano che la trazione controllata del cordone ombelicale associata a ossitocina, rispetto alla sola ossitocina, non influisce sulla perdita ematica >500 ml e >1.000 ml, riduce il ricorso a uterotonici addizionali (3 RCT, $n=23.175$; RR: 0,92, IC 95%: 0,87-0,98), riduce di 10 ml la perdita ematica media (2 RCT, $n=22.825$; DM -10,00 ml, IC 95%: -15,89, -4,11), riduce da 12 minuti a 6 minuti la durata in minuti del terzo stadio (2 RCT, $n=22.819$; DM -0,54

minuti, IC 95%: -0,56, -0,51) senza differenze nella frequenza di emotrasfusioni e di rimozioni manuali della placenta (Hofmeyer 2015).

Una revisione sistematica di RCT mostra che, nel nato a termine, il taglio tardivo (dopo 1 minuto o cessata pulsazione) del funicolo non influisce sulla perdita ematica >500 ml e >1.000 ml, né sulla durata in minuti del terzo stadio, riduce la frequenza di ittero con fototerapia (7 RCT, $n=2.324$; RR: 0,62, IC 95%: 0,41-0,96) ed è associato a una maggior frequenza di bambini non sideropenici a 3-6 mesi (5 RCT, $n=1.152$; RR: 2,65, IC 95%: 1,04-6,73) (McDonald 2013).

Un RCT pubblicato successivamente non ha riscontrato differenze fra taglio tardivo (≥ 180 secondi) o precoce (≤ 10 secondi) del cordone ombelicale nella frequenza di EPP >500 ml e >1.000 ml, emotrasfusione, durata del terzo stadio >30 minuti o >60 minuti, né sulla proporzione di campionii valida per emogasanalisi (Andersson 2013).

Una revisione sistematica di RCT indica che, nel nato a età gestazionale di $24^{+0}-36^{+6}$ settimane, il clampaggio del funicolo dopo 30-180 secondi offre rilevanti vantaggi per il nato pretermine, quali la riduzione di emotrasfusioni (7 RCT, $n=392$; RR: 0,61, IC 95%: 0,46-0,81), emorragie intraventricolari (IVH) di ogni grado (10 RCT, $n=539$; RR: 0,59, IC 95%: 0,41-0,85) ed enterocoliti necrotizzanti (NEC) (5 RCT, $n=241$; RR: 0,62, IC 95%: 0,43-0,90) e migliora la ossigenazione media cerebrale a 24 ore (1 RCT, $n=38$; DM 4,29, IC 95%: 3,44-5,14) (Rabe 2012).

Una revisione sistematica di RCT mostra che il massaggio uterino, associato a ossitocina 10 UI IM, *prima* del distacco placentare non influisce sulla perdita ematica >500 ml e >1.000 ml, il ricorso a uterotonici addizionali, l'espulsione della placenta ≥ 30 minuti, la frequenza di emotrasfusioni e di rimozioni manuali della placenta, la frequenza di Hb <8 g/dl; *dopo* il distacco placentare non influisce sulla perdita ematica >500 ml, ma riduce il ricorso a uterotonici addizionali (1 RCT, $n=200$; RR: 0,20, IC 95%: 0,08-0,50), riduce la perdita ematica media a 30 minuti (1 RCT, $n=200$, DM -41,60 ml, IC 95%: -75,16, -8,04) e 60 minuti (1 RCT, $n=200$; DM: -77,40 ml, IC 95%: -118,71, -36,09) (Hofmeyer 2013).

Una revisione sistematica (Abedi 2016) ha valutato l'effetto dell'allattamento al seno e

della stimolazione del capezzolo sull'incidenza di EPP nel terzo stadio del travaglio. Sono stati inclusi e analizzati i dati di 2 RCT (n=4.472) rispetto ai 4 identificati; nessuno include tra gli esiti l'EPP grave (>1.000 ml). Un RCT di qualità bassa indica che la stimolazione del capezzolo attraverso la suzione *versus* nessun trattamento non riduce le morti materne; l'incidenza di EPP definita come perdita ematica >500ml; la perdita ematica nel terzo stadio e la frequenza di placenta ritenuta. Le prove disponibili non sono quindi sufficienti per valutare – nel terzo stadio del travaglio – l'effetto della stimolazione del capezzolo sulla riduzione dell'EPP e non consentono di raccomandare lo “*skin to skin*” e l'attaccamento precoce al seno durante il terzo stadio al fine di prevenire l'EPP; queste pratiche continuano ad essere fortemente raccomandate, ma per esiti che esulano da questa linea guida.

Prevenzione della EPP nel taglio cesareo

• **Quesito 6 • Quali interventi sono efficaci nel ridurre l'incidenza di EPP (>1.000 ml) in donne che hanno partorito mediante taglio cesareo?**

Totale studi inclusi	30
Tipologia studi inclusi	1 revisione narrativa; 11 revisioni sistematiche di RCT; 18 RCT
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	Alam 2015, NICE 2011, NICE 2014, RCOG 2011, WHO 2012

Punti chiave

- L'ossitocina, prevalentemente in base a prove estrapolate da studi che ne hanno valutato l'uso nei parti vaginali, sia per via intramuscolare che endovenosa, è il farmaco di prima scelta per la prevenzione dell'EPP nel taglio cesareo;
- la carbetocina non è più efficace dell'ossitocina nel prevenire l'EPP; gli effetti indesiderati sono sovrapponibili per tipo e frequenza;
- il misoprostolo non si è dimostrato superiore all'ossitocina nel prevenire l'EPP e mostra un rapporto beneficio/danno sfavorevole, essen-

- do associato a un rischio aumentato di effetti collaterali avversi;
- l'acido tranexamico – al dosaggio di 1 g o 10 mg/kg per via endovenosa 5-20 minuti prima dell'incisione cutanea o prima dell'anestesia spinale, associato alla profilassi ossitocica *standard*, in base a 3 revisioni sistematiche, riduce in misura statisticamente significativa la perdita ematica dopo il parto, la frequenza di emorragia post partum >500 ml e >1.000 ml, il ricorso a ulteriori uterotonici, le emotrasfusioni, senza differenze nell'incidenza di eventi tromboembolici, né casi di grave morbosità o reazioni avverse da farmaci; tuttavia non disponiamo di sufficienti informazioni sulla sicurezza del farmaco. La più recente delle revisioni sistematiche disponibili mette in discussione la validità interna delle ricerche condotte sull'acido tranexamico. Per questo motivo non è stata formulata alcuna raccomandazione a favore o contro l'impiego dell'acido tranexamico nella profilassi dell'EPP in caso di TC.

Descrizione narrativa delle prove

Ossitocina

Una revisione narrativa (Dyer 2011) conferma l'ossitocina come farmaco di prima scelta per la prevenzione della atonia uterina durante il taglio cesareo e propone – in donne sane a basso rischio di atonia uterina – una dose iniziale di 1-3 UI per via endovenosa in 30 secondi; dosi più elevate dovrebbero essere somministrate per infusione in 3-5 minuti o come bolo endovena lento – in combinazione con fenilefrina per minimizzarne gli effetti emodinamici. Nei casi non complicati di taglio cesareo, e dopo arresto del travaglio, la dose consigliata sono 3 UI di ossitocina, con la possibilità di ripetere la medesima dose dopo 3-5 minuti, seguita da un'infusione continua, se la risposta iniziale è inadeguata. Nelle donne con malattia cardiaca grave, in particolare ipertensione polmonare, viene consigliata una lenta somministrazione di dosi molto contenute di ossitocina (0,05-0,5 UI).

Analoghe conclusioni sono riportate in una revisione sistematica (Stephens 2012) di 7 studi (6 RCT e un quasi-RCT; n=626), condotta per verificare se dosi di ossitocina di <10 UI sono ugualmente efficaci e associate, in misura statisticamente significativa, a minori effetti collaterali. Al taglio cesareo, sulla base

della ED₉₀ – dose minima efficace che si traduce nell'effetto clinico desiderato nel 90% dei pazienti in cui il farmaco viene somministrato – di 0,3 UI e l'efficacia di 0,5 UI, la dose consigliata in donne a basso rischio di emorragia post partum è un bolo lento di una quantità da 0,3 UI a 1 UI di ossitocina, seguita da un'infusione di 20-40 UI in un litro di soluzione isotonica in oltre quattro ore. Il dosaggio 0,3-1 UI può essere ripetuto una o due volte prima di ricorrere a farmaci uterotonici alternativi. In caso di taglio cesareo in travaglio di parto, il dosaggio consigliato è un bolo lento di 3 UI di ossitocina, seguita da infusione. Il bolo di 3 UI dovrebbe essere ripetuto una sola volta, dopo di che sembra preferibile ricorrere a uterotonici alternativi. In queste pazienti, infatti, è improbabile che ulteriori dosi siano efficaci a causa della “desensibilizzazione recettoriale” che si osserva nei travagli indotti e/o pilotati, nei quali la concentrazione dei recettori ossitocici decresce di circa 3 volte e la concentrazione di mRNA che trascrive questi recettori di circa 60-300 volte (Dyer 2011). Questi dosaggi si sono mostrati efficaci, e associati a un rischio ridotto di compromissione emodinamica o nausea materna.

La linea guida *Caesarean section* (NICE 2012) comprende cinque RCT che hanno confrontato l'utilizzo di uterotonici diversi per la prevenzione di EPP al taglio cesareo. Uno di questi RCT ha valutato l'uso dell'ergometrina e non è stato incluso, poiché l'ergometrina non viene utilizzata nel Regno Unito. Due studi hanno valutato prostaglandine e carbetocina e sono compresi nelle relative revisioni sistematiche di questo documento. Due studi hanno considerato l'ossitocina. Nel primo (n=40) è stato confrontato un bolo endovenoso di ossitocina di 5 UI con una iniezione intra-miometriale di 20 UI. L'iniezione intra-miometriale è risultata associata a più frequente ipotensione – diminuzione media della pressione arteriosa sistolica un minuto dopo l'ossitocina: 8,4 mmHg nel gruppo via endovenosa e 14,6 mmHg nel gruppo via intra-miometriale, $p < 0,001$ (Dennehy 1998).

Nel secondo (n=321) sono state confrontate concentrazioni diverse di infusione ossitocica (20 UI/L *versus* 160 UI/L). Nel gruppo con la concentrazione inferiore è stata osservata un maggior ricorso a uterotonici supplementari (39% *versus* 19%, $p < 0,001$), senza differenze

nell'incidenza di ipotensione tra i due gruppi (Munn 2001). La valutazione critica di questi studi ha condotto NICE (2011) e RCOG (2011) a raccomandare ossitocina 5 UI per iniezione endovenosa lenta per la profilassi di EPP nel taglio cesareo.

La linea guida WHO (2012), prevalentemente in base a prove estrapolate da studi che hanno valutato l'uso dell'ossitocina nei parti vaginali, raccomanda come farmaco di prima scelta per la prevenzione dell'EPP nel taglio cesareo l'ossitocina, sia per via intramuscolare che endovenosa (raccomandazione forte, prove di moderata qualità perché indirette). Considerando i potenziali effetti emodinamici avversi dell'ossitocina, la linea guida raccomanda, in caso di somministrazione endovenosa, una iniezione lenta.

Per questa linea guida è stata condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche e 1 RCT che ha portato a includere 4 RCT pubblicati successivamente alla linea guida NICE (2011). Tre di questi RCT (Güngördük 2010; Sheehan 2011; Mockler 2015) hanno confrontato, in donne con taglio cesareo elettivo, la somministrazione endovenosa in bolo, dopo il parto, di 5 UI di ossitocina con la somministrazione di 5 UI di ossitocina in bolo endovenoso più la successiva infusione lenta (4 ore) di una dose variabile da 20 a 40 UI di ossitocina. Il quarto RCT (Chou 2015), dopo iniezione endovenosa di 5 UI di ossitocina, ha confrontato la infusione di 40 UI *versus* 80 UI di ossitocina in 500 ml di soluzione normale salina in 6 ore, senza distinzione fra taglio cesareo elettivo o in travaglio. La trasferibilità di queste conoscenze è limitata dal fatto che le donne con travaglio indotto e/o pilotato – e che sono quindi state esposte a ossitocina esogena – necessitano, per la prevenzione dell'atonia uterina, di un dosaggio iniziale di ossitocina superiore a quello richiesto dalle donne senza precedente esposizione a ossitocina esogena (Lavoie 2015).

In donne con TC elettivo (n=720) la somministrazione di un bolo di 5 UI di ossitocina più infusione di placebo (controllo) è stata confrontata con la somministrazione di un bolo di 5 UI di ossitocina più 30 UI di ossitocina in infusione (intervento) (Güngördük 2010). Nel gruppo intervento sono risultati inferiori la proporzione di donne con perdita ematica >1.000 ml (RR: 0,35, IC 95%: 0,20-0,63) e il ricorso a uterotonici addizionali (RR: 0,35, IC

95%: 0,22-0,56) e a emotrasfusioni (RR: 0,12, IC 95%: 0,01-0,98).

In donne con TC elettivo a termine (n=2.069) la somministrazione endovenosa lenta (in un minuto) di 5 UI di ossitocina più 40 UI di ossitocina in infusione in 500 ml di soluzione salina 0,9% in 4 ore (intervento) è stata confrontata con la somministrazione endovenosa lenta (in un minuto) di 5 UI di ossitocina più 500 ml di soluzione salina 0,9% in 4 ore (placebo) (Sheehan 2011). L'intervento è risultato associato a una riduzione del ricorso a uterotonici addizionali (12,2% (126/1033) *versus* 18,4% (189/1025), OR agg: 0,61, IC 95%: 0,48-0,78) senza differenze nella perdita ematica >1.000 ml (OR agg: 0,98, IC 95%: 0,77-1,25).

Questi risultati non sono stati confermati nel terzo RCT (Mockler 2015), di dimensioni più ridotte e in cui è stato utilizzato un dosaggio di ossitocina inferiore. In questo studio 474 donne con gravidanza singola e TC elettivo sono state randomizzate a ricevere, dopo il parto, 5 UI di ossitocina in bolo endovena più infusione endovena di soluzione di Hartmann (placebo) in 4 ore o 5 UI di ossitocina in bolo endovena più 20 UI di ossitocina in infusione endovena di soluzione di Hartmann in 4 ore (intervento). Non sono state osservate differenze statisticamente significative nel ricorso a uterotonici addizionali, né nella quantità di perdita ematica media stimata o nella frequenza di EPP.

Dosaggi diversi di infusione ossitocica sono stati confrontati nel quarto RCT (Chou 2015),

in cui la somministrazione di 5 UI di ossitocina in bolo endovenoso è stata associata alla successiva infusione di 40 UI (in un gruppo) o 80 UI (nell'altro gruppo) di ossitocina in 500 ml di soluzione normale salina in 6 ore. La necessità di uterotonici addizionali è stata osservata nel 20% delle donne incluse nel gruppo a basso dosaggio e nel 2,4% delle donne nel gruppo ad alto dosaggio (p=0,002), senza differenze statisticamente significative nella frequenza di EPP e nella differenza fra emoglobina ed ematocrito pre e post operatori.

Carbetocina

In alternativa all'ossitocina è stata proposta la carbetocina, un octapeptide a lunga durata d'azione analogo dell'ossitocina e con proprietà agoniste. Quattro studi clinici controllati randomizzati compresi in una revisione sistematica (Su 2012) non considerata in WHO (2012) hanno incluso donne con intervento di taglio cesareo. Il confronto fra carbetocina alla dose di 100 µg endovena e ossitocina endovena, a dosaggi diversi, non ha mostrato differenze statisticamente significative nella frequenza di emorragia del post partum di diversa gravità (>500 ml e >1.000 ml). Carbetocina è risultata associata a una riduzione del ricorso a ulteriori uterotonici (4 RCT; n=1.173; RR: 0,64; IC 95%: 0,51-0,81) e di massaggio uterino (2 RCT; n=739; RR: 0,54; IC 95%: 0,31-0,96) (Tabella 1). Confrontata con placebo, carbetocina è risultata associata a una riduzione sta-

Tabella 1. Carbetocina 100 µg in bolo endovenoso *versus* ossitocina in dosi diverse nei diversi studi

(modificata da: Su LL 2012)

Esiti	n° studi	n° donne	RR o DM	IC 95%
EPP grave (>1.000 ml)	2	432	0,91	0,39-2,15
EPP >500 ml o come definita nello studio	4	1195	0,66	0,42-1,06
Ricorso a uterotonici addizionali	4	1173	0,64	0,51-0,81
Emotrasfusioni	1	377	0,80	0,22-2,95
Perdita ematica media in ml	2	161	-29,0	-83,18-25,18
Differenza emoglobinica media (g/dl)	2	1012	0,80	-0,76-2,36
Ricorso a massaggio uterino	2	739	0,54	0,31-0,96
Cefalea	3	820	0,83	0,41-1,67
Nausea	2	716	0,91	0,72-1,16
Vomito	2	716	0,94	0,59-1,49
Tremor	1	659	0,76	0,51-1,13
Brividi	1	57	2,9	0,12-68,33

tisticamente significativa del ricorso a ulteriori uterotonici (1 RCT; n=119; RR: 0,18; IC 95%: 0,09-0,35).

Un'analoga metanalisi aggiornata al 2013 (Jin 2016) ha compreso i medesimi quattro studi clinici controllati randomizzati per il confronto fra carbetocina e ossitocina endovena in donne sottoposte a taglio cesareo, giungendo alle stesse conclusioni circa la riduzione del ricorso a ulteriori uterotonici (4 RCT; n=1.173; RR: 0,68; IC 95%: 0,55-0,88), senza differenze statisticamente significative nella frequenza di emorragia del post partum di diversa gravità (>500 ml e >1.000 ml), perdita ematica media stimata ed eventi avversi.

La revisione sistematica di studi controllati randomizzati pubblicati successivamente a quelli compresi nelle revisioni sistematiche (Su 2012, Jin 2016), condotta per questa linea guida, ha incluso 4 RCT.

In uno studio (n=180) nullipare con IMC >30 e taglio cesareo d'emergenza, sono state randomizzate a un singolo bolo endovenoso di ossitocina *versus* infusione ossitocica endovenosa. Nel gruppo carbetocina, rispetto al gruppo ossitocina, sono stati osservati, in misura statisticamente significativa, una riduzione della frequenza di EPP >1.000 ml (2,22% *versus* 13,33%); livelli superiori di emoglobina post partum in g/dl (11,14±1,76 *versus* 10,8±1,68); una riduzione del ricorso a uterotonici addizionali (2,22% *versus* 71,11%); una riduzione della perdita ematica media stimata (689±580 ml *versus* 1.027±659 ml); una riduzione del ricorso a emotrasfusione (0% *versus* 15,55%); una riduzione della frequenza di nausea e vomito (7,5% *versus* 57,5%) e sudorazione (2,5% *versus* 67,5%), un incremento dei casi di febbre (20% *versus* 0%) (El Behery 2016).

In uno studio in donne con taglio cesareo d'emergenza, un bolo endovenoso di 100 µg di carbetocina *versus* 10 IU di ossitocina endovena è risultato associato a una riduzione del ricorso a uterotonici addizionali (RR: 0,68, IC 95%: 0,57-0,81), senza differenze statisticamente significative nella perdita ematica media (458±258 ml *versus* 446±281 ml, p=0,6), nella frequenza di EPP ≥1.000 ml (15/276 (5,4%) *versus* 10/271 (3,7%) p=0,33) e di emotrasfusioni (6/276 (2,2%) *versus* 10/271 (3,7%); p=0,30), rispettivamente, nei gruppi carbetocina e ossitocina (Razali 2016).

In un RCT (n=110) sono state incluse gravidanze a termine (≥37 settimane) con almeno un fattore di rischio per EPP (grande multiparità, gravidanze multiple, precedente taglio cesareo, polidramnios, macrosomia fetale, miomi uterini, placenta previa, travaglio prolungato, corionamniosite e precedente EPP) e taglio cesareo elettivo con anestesia subaracnoidea. A ogni donna è stata somministrata analgesia intraoperatoria (buprenorfina endovena 0,3 mg diluiti in 100 ml di soluzione salina, e paracetamolo 1 g endovena in 15 minuti alla fine dell'intervento), postoperatoria (buprenorfina 0,9 mg per 30 ore in pompa a infusione) e al bisogno (paracetamolo 1 g endovena in 15 minuti alla dose massima di 1 g ogni 6 ore). Lo studio ha confrontato l'effetto di una dose di 100 µg di carbetocina in bolo endovenoso lento con la somministrazione di un bolo endovenoso lento di 10 UI di ossitocina, seguito da 20 UI in infusione endovenosa per 24 ore. La frequenza di VAS ≥4 è risultata inferiore con carbetocina *versus* ossitocina il giorno 0 (RR: 0,46, p<0,001) e il giorno 1 (RR: 0,56, p<0,01); lo studio non riporta l'intervallo di confidenza. La riduzione del punteggio VAS non è risultata statisticamente significativa nei giorni 2 e 3 (De Bonis 2012).

Uno studio controllato randomizzato (Moertl 2011) ha valutato gli effetti emodinamici di carbetocina 100 µg *versus* ossitocina 5 UI in donne sottoposte a taglio cesareo, non riscontrando differenze in frequenza cardiaca materna, pressione sistolica e diastolica, e concludendo per un simile profilo di sicurezza per entrambi i farmaci.

Misoprostolo

Una revisione sistematica (Conde-Agudelo 2013), non inclusa in WHO (2012), ha combinato i risultati di 17 studi (n=3.174), 7 dei quali hanno valutato misoprostolo *versus* ossitocina e 8 misoprostolo più ossitocina *versus* ossitocina da sola. Il confronto non ha mostrato differenze significative nella frequenza di emorragia intra- o post-operatoria fra misoprostolo orale o sublinguale e ossitocina. Il misoprostolo rettale *versus* ossitocina è risultato associato a una riduzione della perdita ematica >500 ml (1 RCT; RR: 0,73, IC 95%: 0,54-0,99), ma non >1.000 ml.

L'uso combinato di misoprostolo e ossitocina, confrontato con la sola ossitocina, è risultato associato a un decremento statisticamente significativo del ricorso a uterotonici addizionali (misoprostolo sublinguale, 3 RCT; RR: 0,33,

IC 95%: 0,18-0,62; misoprostolo sublinguale, 1 RCT; RR: 0,61, IC 95%: 0,45-0,83; misoprostolo rettale, 1 RCT; RR: 0,39, IC 95%: 0,22-0,70), senza differenze statisticamente significative nella frequenza di perdite ematiche >500 ml o >1.000 ml. Il rischio di effetti collaterali avversi, nel loro complesso, è risultato aumentato nelle donne che hanno ricevuto misoprostolo, da solo o in associazione con ossitocina, rispetto al rischio nelle donne che hanno ricevuto solo ossitocina.

Il confronto di misoprostolo da solo *versus* ossitocina nella prevenzione dell'EPP nel taglio cesareo era stato considerato in una precedente revisione sistematica (Hua 2013) che ha incluso 7 RCT (n=646), 6 dei quali compresi in Conde-Agudelo (2013). Il misoprostolo era stato somministrato per via orale in 3 studi, sublinguale in 3 studi, rettale in uno. L'analisi non ha rilevato differenze nei livelli di emoglobina, ricorso a uterotonici addizionali ed emotrasfusioni e ha osservato una maggiore frequenza di brividi/febbre postoperatoria nel gruppo misoprostolo (RR: 3,23, IC 95%: 1,41-7,39).

Studi pubblicati successivamente a Hua (2013) e Conde-Agudelo (2013) – identificati attraverso la revisione sistematica condotta per questa linea guida, e che hanno confrontato, in popolazioni miste, misoprostolo 400 µg sublinguale *versus* placebo (Chaudhuri 2015) o *versus* ossitocina 20 UI in 100 ml (Begum 2015) e misoprostolo 400-600 µg per via rettale *versus* ossitocina (Adanikin 2012, Fazel 2013; Chaudhuri 2014) non hanno osservato differenze clinicamente rilevanti negli esiti considerati. Un RCT (Ugwu 2014) ha confrontato misoprostolo 400 µg sublinguale + ossitocina 20 UI in 100 ml *versus* ossitocina 20 UI in 100 ml e ha rilevato con il misoprostolo una riduzione della perdita ematica media intraoperatoria (451,3 ml *versus* 551,2 ml, p=0,007) e postoperatoria (22,7 ml *versus* 42,2 ml, p<0,001), una riduzione del ricorso a uterotonici addizionali (66,7% *versus* 27,6%, p<0,001), una probabilità di brividi e febbre aumentata di 7,4 (p<0,001) e 9,0 (p=0,008) volte, rispettivamente, senza altre differenze clinicamente rilevanti. In tutti gli studi gli esiti avversi, in particolare febbre e brividi, sono risultati più frequenti nel gruppo trattato con misoprostolo.

Acido tranexamico

Una revisione sistematica di RCT ha confrontato l'efficacia dell'acido tranexamico (al dosaggio di 1 g o 10 mg/kg per via endovenosa

5-20 minuti prima dell'incisione cutanea o prima dell'anestesia spinale) *versus* placebo o nessun trattamento nel ridurre la perdita ematica quando somministrato prima della incisione cutanea nel taglio cesareo, in anestesia spinale o epidurale (Simonazzi 2016). La revisione ha incluso 9 RCT (n=2.365) condotti in Egitto, Cina, India, Turchia, Germania, Iran e Pakistan; tutti gli studi tranne uno (Goswami 2013), che ha arruolato donne definite dagli autori come anemiche (Hb compresa tra 7 e 10 g/dl) hanno arruolato donne senza fattori di rischio per EPP. In tutti gli studi l'acido tranexamico è stato somministrato in associazione con la profilassi ossitocica, effettuata dopo l'espulsione del feto (5 RCT) o della placenta (2 RCT), sia nel braccio intervento, che in quello di controllo. La revisione ha osservato, nelle donne nel braccio acido tranexamico rispetto alle donne nel braccio placebo o nessun intervento, una riduzione statisticamente significativa della perdita ematica misurata dopo il parto (DM: -160,27 ml, IC 95%: -224,63, -95,92), un calo minore dell'emoglobina a 24 ore dal parto (DM: -0,61 g/dl, IC 95%: -1,04, -0,18), un'incidenza inferiore di emorragia post partum >500 ml (9,4% *versus* 44,5%; RR: 0,21, IC 95%: 0,16-0,28) e >1.000 ml (1,2% *versus* 2,9%; RR: 0,42, IC 95%: 0,19-0,92), un ridotto ricorso a ulteriori uterotonici (4,2% *versus* 7,3%; RR: 0,54, IC 95%: 0,36-0,81), una minore frequenza di emotrasfusioni (1,9% *versus* 5,7%; RR: 0,33, IC 95%: 0,19-0,58), senza differenze nell'incidenza di eventi tromboembolici, né casi di grave morbosità o reazioni avverse da farmaci. A conclusioni analoghe era giunta una precedente revisione sistematica (7 RCT, n=1.276) (Wang 2015).

Una terza revisione sistematica (Novikova 2015) ha considerato l'acido tranexamico nella prevenzione di EPP e ha incluso – nel sottogruppo delle donne con taglio cesareo – 9 RCT (n=2.453) condotti in Egitto, Cina, India, Turchia, Iran e Pakistan. In tutti gli studi era stata somministrata ossitocina profilattica, a dosaggi diversi. La revisione ha osservato una riduzione della incidenza della perdita ematica >400 ml o >500ml (3 RCT, n=566; RR: 0,55, IC 95%: 0,44-0,69) e >1.000 ml (4 RCT, n=1.534; RR: 0,43, IC 95%: 0,23-0,78) e una riduzione del ricorso a uterotonici addizionali (3 RCT, n=1.490; RR: 0,54, IC 95%: 0,36-0,81).

Non è stata considerata una quarta revisione

sistematica (Alam 2015), che ha incluso 16 studi (3.638 pazienti) alcuni di incerto disegno e/o di bassa qualità, essendo i nove studi di migliore qualità già compresi in Novikova (2015) e Simonazzi (2016). Tutte le tre revisioni sistematiche rilevano la critica carenza di informazioni sulla sicurezza dell'acido tranexamico.

Per questa linea guida è stato selezionato un RCT non incluso nelle revisioni sistematiche precedentemente considerate (Wang 2015, Novikova 2015, Alam 2015, Simonazzi 2016). In questo studio (Maged 2015), 214 donne a termine con feto singolo e taglio cesareo elettivo sono state randomizzate a 1 g (10 ml) di acido tranexamico diluito in 20 ml di glucosio al 5% (intervento) o a 30 ml di glucosio al 5%, somministrato per via endovenosa lenta (5 minuti) 15 minuti prima della incisione cutanea (controllo). Dopo il parto, in entrambi i gruppi sono stati somministrati un bolo endovenoso di 5 UI di ossitocina, 1 ml (0,2 mg) per via intramuscolare di ergometrina, e 20 UI di ossitocina in 500 ml di soluzione di Ringer lattato alla velocità di 125 ml/ ora. Non è stata stimata la dimensione dell'effetto. Sono stati analizzati i dati di 200 donne. Nel gruppo intervento sono state osservate una riduzione della perdita ematica stimata 500-1.000 ml (12% *versus* 94%, $p < 0,001$); una riduzione della perdita ematica stimata in ml (459,4 $\pm$ 75,4 *versus* 700,3 $\pm$ 143,9, $p < 0,001$); un aumento della concentrazione emoglobinica postoperatoria in g/L (100,3 $\pm$ 7,0 *versus* 90,8 $\pm$ 6,0, $p < 0,001$); un incremento dell'ematocrito in % (32,9 $\pm$ 1,0 *versus* 31,4 $\pm$ 1,2, $p < 0,001$); un aumento della conta piastrinica postoperatoria per ml (207 $\times$ 103 $\pm$ 32 *versus* 197 $\times$ 103 $\pm$ 28, $p = 0,014$); una riduzione del ricorso a uterotonici (5% *versus* 23%, $p < 0,001$). Non ci sono state segnalazioni di eventi tromboembolici fino a 4 settimane dopo l'intervento. Gli effetti neonatali, a breve e lungo termine, dell'acido tranexamico non sono stati indagati.

Successivamente alla conclusione della revisione aperta è stata pubblicata una revisione sistematica (Ker 2016) che ha incluso 26 trial ($n = 4.191$) di confronto dell'acido tranexamico *versus* nessun trattamento o placebo in parti vaginali o tagli cesarei. Sulla base dei risultati della revisione, gli autori esprimono la preoccupazione che le decisioni relative al trattamento con acido tranexamico siano basate su prove di

efficacia inattendibili e temono possano mettere a rischio la salute delle donne. Otto delle pubblicazioni contenevano parti di testo identiche o simili e in diversi studi i dati erano incongruenti. In uno studio il numero di pazienti assegnato a ciascun gruppo non era stato riportato. La frequenza di EPP era riportata in 13 (50%) degli studi, il sanguinamento in 24 (92%), gli eventi tromboembolici in 16 (62%), la morte materna in sei (23%), gli interventi chirurgici in cinque (19%), e le emotrasfusioni in 10 (38%). Nessuno degli studi aveva raccolto o fornito informazioni sul benessere o sulla qualità di vita delle madri. Nell'unico studio prospettico registrato, il confronto fra gli esiti pre-specificati e quelli riportati deponeva per un *report* selettivo degli esiti (*selective outcome reporting*). Non è stato possibile determinare il rischio di *selective outcome reporting* per i rimanenti studi, che sono stati o registrati retrospettivamente ($n = 5$) o non registrati affatto ($n = 20$). Alla richiesta rivolta a tutti gli autori degli studi di fornire i dati di reclutamento, una copia della approvazione del comitato etico e i dati individuali anonimizzati dei pazienti, gli autori della revisione sistematica hanno ricevuto risposta solo per metà dei trial inclusi e, fra questi, meno della metà ha fornito tutte le informazioni richieste. Analizzando le informazioni disponibili, molti degli studi inclusi hanno mostrato una inadeguata randomizzazione con sbilanciamento fra i gruppi in alcune variabili prognostiche chiave.

Procedure assistenziali

Una revisione sistematica di 15 RCT ($n = 4.694$) (Anorlu 2008) ha confrontato la rimozione manuale della placenta al taglio cesareo con la trazione controllata e ha rilevato un'associazione fra rimozione manuale e maggiore perdita ematica (ml) (8 RCT, $n = 2.001$; differenza media pesata: 94,42 ml, IC 95%: 17,19-171,64); più frequenti emorragie > 1.000 ml (2 RCT, $n = 872$; RR: 1,81, IC 95%: 1,44-2,28); inferiore ematocrito (%) dopo il parto (2 RCT, $n = 384$; differenza media pesata -1,55, IC 95%: -3,09, -0,01) e maggiore durata (giorni) della degenza ospedaliera (3 RCT, $n = 546$; differenza media pesata 0,39 giorni, IC 95%: 0,17-0,61).

Una revisione sistematica (Abdel-Aleem 2014) non ha rilevato associazione fra cateterismo vescicale a permanenza e frequenza di EPP per atonia uterina (2 RCT, $n = 420$).

Appendice 2

Trattamento della EPP

- **Quesito 7 • Quali interventi sono efficaci nel trattamento della EPP?**
- **Quesito 7.1 • Quali emocomponenti/emoderivati/agenti emostatici sono efficaci nel trattamento della EPP?**

Terapia trasfusionale per il supporto al controllo dell'EPP in atto

Totale studi inclusi	6
Tipologia studi inclusi	1 RCT, 2 coorte, 1 pre-post, 1 serie di casi population-based, 1 serie di casi
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	RCOG 2015

Punti chiave

- Non sono disponibili studi di buona qualità che abbiano valutato la terapia trasfusionale a supporto della gestione dell'EPP;
- le attuali prove non consentono di raccomandare specifici protocolli di somministrazione di emocomponenti e/o emoderivati prodotti del sangue in corso di EPP;
- alla luce delle prove disponibili non è possibile raccomandare un protocollo trasfusionale specifico per l'EPP. Tuttavia è possibile formulare raccomandazioni di buona pratica clinica, richiamandosi anche linee guida basate principalmente sul consenso fra esperti e ricordando che la tempestività della presa in carico è un elemento essenziale per la prognosi dell'EPP.

Descrizione narrativa delle prove

Un RCT in doppio cieco di discreta qualità,

condotto in quattro centri di terzo livello tra il 2011 e il 2013, ha valutato l'efficacia del fibrinogeno concentrato (2 g in 100 ml di acqua sterile) nel ridurre il bisogno di trasfusioni di emazie in un campione di 249 donne con EPP (definita come perdita ematica ≥ 500 ml/ ≥ 1.000 ml) (Wikkelsø 2015). Le pazienti con EPP insorta dopo parto vaginale o taglio cesareo sono state randomizzate a ricevere fibrinogeno alla dose fissa di 2 g (n=123), indipendentemente dal peso corporeo e dalla fibrinogenemia, o da altre misure di emostasi, oppure il trattamento placebo con infusione di 100 ml di soluzione salina isotonica (n=121). Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative fra i due gruppi relativamente alla prevalenza di trasfusioni di emazie concentrate entro 6 settimane dal parto (20% nel gruppo di trattamento con fibrinogeno *versus* 22% nel gruppo placebo; RR: 0,95; IC 95%: 0,58-1,54; p=0,88), scelta come misura di esito principale. Anche per gli altri esiti valutati, che hanno incluso la perdita ematica complessiva dopo il trattamento, il volume di sangue trasfuso, la recidiva del sanguinamento, un calo dell'emoglobina >40 g/L⁻¹, l'insorgenza di emorragia grave, la necessità di interventi emostatici (embolizzazione angiografica, legatura delle arterie uterine, isterectomia), la morte materna e per gli eventi avversi non si sono riscontrate differenze significative fra i due gruppi. Lo studio non fornisce quindi prove a sostegno dell'utilizzo di fibrinogeno concentrato in pazienti con EPP e normofibrinogenemia.

Uno studio di coorte retrospettivo di qualità molto bassa condotto negli Stati Uniti tra il 2002 e il 2006, basato sulle cartelle cliniche di un unico centro di terzo livello, ha confrontato la prevalenza di complicazioni in concomitanza di trasfusioni di sangue intero, di sole emazie concentrate o di una combinazione di prodotti del sangue somministrate come terapia di supporto per il controllo di EPP (definita come ipovolemia sufficiente a provocare instabilità emodinamica) (Alexander 2009). Delle 1.540 donne individuate, il 43% aveva ricevuto trasfusioni di sangue intero, il 39% di solo emazie concentrate e il 19% di una combinazione di

prodotti del sangue (plasma fresco congelato, piastrine, crioprecipitati). Le donne del gruppo che aveva ricevuto una combinazione di prodotti del sangue avevano una prevalenza più elevata di trauma perineale, placenta previa o distacco della placenta e isterectomia rispetto agli altri gruppi. Le unità medie di prodotti trasfusi erano significativamente maggiori nel gruppo che riceveva una combinazione di prodotti del sangue rispetto alle donne che ricevevano sangue intero o solo emazie concentrate (unità medie di prodotti del sangue trasfusi pari a 5,5 nel gruppo con combinazione, 2,2 nel gruppo sangue intero e 2,3 nel gruppo emazie concentrate; $p < 0,001$). Le donne del gruppo con trasfusione con combinazione di prodotti del sangue erano anche a maggior rischio di essere trasferite in unità di terapia intensiva (trasferimenti in terapia intensiva nel 23%, 4%, e 7% del campione nel gruppo con combinazione, sangue intero ed emazie concentrate, rispettivamente; $p < 0,05$) e di morire (morte materna nel 2%, 0%, e 1% del campione nel gruppo con combinazione, sangue intero e emazie concentrate, rispettivamente; $p = 0,03$) rispetto alle donne degli altri due gruppi. Le differenze riscontrate suggeriscono che le donne trattate con una combinazione di prodotti del sangue avessero una EPP più grave associata a esiti peggiori.

Uno studio di coorte retrospettivo di qualità molto bassa condotto in un unico centro clinico in Irlanda ha confrontato l'efficacia dei crioprecipitati ($n=14$) con quella del fibrinogeno concentrato ($n=20$) nel correggere l'ipofibrinogenemia in donne con EPP massiva (definita come perdita ematica $\geq 2,5$ L, trasfusione ≥ 5 unità di emazie concentrate o trattamento di una coagulopatia durante l'emergenza) trattate tra il 2009 e il 2011 (Ahmed 2012). Non sono emerse differenze statisticamente significative fra i due gruppi relativamente a perdita ematica media, numero di unità di emazie concentrate, plasma fresco congelato o piastrine trasfuse, trattamenti medici e chirurgici effettuati e durata dell'ospedalizzazione.

Uno studio pre-post di bassa qualità, condotto nel Regno Unito, ha confrontato l'utilizzo di prodotti del sangue prima e dopo l'introduzione nel 2012 del fibrinogeno concentrato come terapia della coagulopatia (fibrinogenemia pari a 2 g/L^{-1}) associata a EPP in donne con perdita ematica > 1.500 ml, trattate presso un unico centro clinico tra il 2011 e il 2013 (Maillaiah 2014). Le donne trattate con fibrinogeno concentrato

($n=51$) hanno ricevuto un numero medio di unità di componenti ematici (plasma fresco congelato, crioprecipitati ed emazie) significativamente inferiore rispetto al gruppo di donne con EPP trattate con plasma fresco congelato ($n=42$) nel periodo precedente, (unità mediane di prodotti del sangue somministrate pari a 3,0 nel gruppo trattato con fibrinogeno concentrato e pari a 8,0 nel gruppo trattato con plasma fresco congelato; $p=0,0004$), differenza attribuibile principalmente al minor utilizzo di plasma fresco congelato nel gruppo trattato con fibrinogeno. Non si sono evidenziate differenze significative fra i due gruppi relativamente al numero di unità di globuli rossi trasfusi, alla frequenza di ricovero in terapia intensiva, all'incidenza di danni polmonari acuti da trasfusione o alla proporzione di isterectomie. Il sovraccarico circolatorio associato a trasfusione è risultato significativamente più frequente nel gruppo trattato con plasma fresco congelato ($p=0,04$). Lo studio, effettuato in un contesto clinico dotato di un monitoraggio affidabile della coagulazione in tempo reale, fornisce risultati promettenti sull'efficacia del fibrinogeno concentrato nell'EPP massiva nel ridurre la necessità di plasma fresco congelato e sovraccarico circolatorio da trasfusione. I limiti metodologici e la scarsa numerosità del campione non consentono di trarre conclusioni rispetto a misure di esito più robuste.

Relativamente ai danni da trasfusione, una serie di casi *population-based* di bassa qualità condotta in Francia su 317 donne primipare con EPP, trattate con trasfusione di emazie concentrate, non ha registrato alcun caso di trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Tre donne hanno sviluppato trombosi venosa superficiale (Chauleur 2008).

Una serie di casi di bassa qualità ha incluso 71 donne con EPP (definita sulla base della necessità di almeno tre unità di emazie concentrate nelle prime 24 dopo il parto) per le quali si è valutato il rischio di sviluppare un danno polmonare acuto correlato alla terapia trasfusionale (TRALI) in un policlinico universitario in Italia (Teofili 2014). Di queste 71 donne, 13 hanno sviluppato TRALI e una ipossiemia *ex novo* entro 6 ore dalla trasfusione, in assenza di altre possibili cause scatenanti. Le donne con disturbi ipertensivi della gravidanza hanno mostrato un rischio maggiore di sviluppare TRALI (OR: 27,7, IC 95%: 1,27-604,3; $p=0,034$).

Agenti emostatici
Acido tranexamico (AT)

Totale studi inclusi	1
Tipologia studi inclusi	1 RCT
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	CRASH 2 trial collaborators 2010, CRASH 2 trial collaborators 2011, Henry 2011, NICE 2014, RCOG 2009, WHO 2012

Punti chiave

- Risultati robusti provenienti da RCT di grandi dimensioni e da metanalisi di RCT condotti in ambiti clinici diversi da quello dell'EPP hanno evidenziato che la somministrazione endovenosa di AT è un'opzione terapeutica efficace e sicura in grado di ridurre l'emorragia e il bisogno di trasfusioni in vari contesti di chirurgia elettiva (dosaggio di circa 1 g complessivo) e, se somministrato precocemente, di ridurre la mortalità per tutte le cause e per causa emorragica in pazienti con traumi (dose di carico di 1 g in 10 minuti, poi infusione di 1 g in 8 ore);
- un unico RCT di qualità molto bassa ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dell'AT come opzione terapeutica adiuvante di seconda linea per l'EPP fornendo stime imprecise per gli esiti clinici più robusti e per gli effetti avversi più gravi di natura tromboembolica;
- il medesimo studio fornisce prove di qualità molto bassa che la somministrazione di AT ad alte dosi (dose di carico 4 g endovena in un'ora, seguita da infusione di 1 g/ora per 6 ore) possa avere un ruolo come trattamento adiuvante di seconda linea dopo farmaci uterotonici e sulprostone per l'EPP insorta dopo parto vaginale.

Descrizione narrativa delle prove

Un RCT in aperto, condotto in Francia presso cinque centri di terzo livello e tre centri di secondo livello tra il 2005 e il 2008, ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con AT ad alte dosi (dose di carico 4 g endovena in un'ora, poi infusione di 1 g/ora per 6 ore) in 144

donne con EPP insorta dopo parto vaginale (Ducloy-Bouthors 2011). Pur trattandosi di un RCT, lo studio presenta alcuni limiti metodologici – i principali dei quali sono la mancata cecità e la scarsa numerosità del campione –, e rappresenta quindi una prova di qualità bassa.

Pazienti con EPP >800 ml, già sottoposte senza successo al trattamento di prima linea con ossitocina e sulprostone (senza trattamento procoagulante), venivano incluse nello studio e assegnate casualmente a ricevere AT (gruppo AT, n=77) o nessun trattamento antifibrinolitico (gruppo di controllo, n=74). L'obiettivo principale era stabilire l'efficacia dell'AT nel ridurre la perdita ematica misurata dopo 30 minuti, 2 ore e 6 ore dalla somministrazione. Obiettivi secondari erano valutare l'effetto dell'AT su anemia, trasfusioni e necessità di procedure terapeutiche invasive successive. Le trasfusioni di emazie concentrate e i danni da trattamento venivano rivalutati anche dopo 42 giorni.

La perdita ematica a 6 ore è risultata significativamente minore nel gruppo AT (mediana=170 ml; primo quartile=58; terzo quartile=323) che nel gruppo di controllo (mediana=221 ml; primo quartile=105; terzo quartile=564) (p=0,041) e l'incidenza di un calo della concentrazione emoglobinica maggiore di 0,4 g/L è risultata più bassa nel gruppo AT che nel gruppo di controllo (24,7% *versus* 43,2%; RR: 0,57, IC 95%: 0,36-0,91). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi nella proporzione di donne con trasfusione di emazie concentrate effettuata entro 42 giorni (16,9% *versus* 27%; RR: 0,62, IC 95%: 0,33-1,16). Si tratta del primo studio che dimostra che l'AT possa avere un ruolo nel ridurre la perdita ematica in donne con EPP. Non si sono verificati casi di morte materna nella popolazione in studio. Non sono emerse differenze statisticamente significative fra i due gruppi relativamente a necessità di ricovero in terapia intensiva (4% *versus* 7%; RR: 0,58, IC 95%: 0,14-2,33) e di isterectomia (0% *versus* 1,4% RR: 0,65, IC 95%: 0,07-6,28), o di altre procedure invasive di seconda linea. Nella popolazione in studio si sono verificati tre casi di trombosi venosa profonda (TVP), due nel gruppo AT e uno nel gruppo di controllo (RR: 1,92, IC 95%: 0,18-20,7). A causa della potenza insufficiente dello studio non è possibile trarre conclusioni relativamente al

rischio di complicanze tromboemboliche dopo somministrazione di AT nelle donne dopo il parto che, come è noto, sono una popolazione a rischio per questo tipo di eventi. L'incidenza di effetti avversi lievi e transitori è risultata maggiore nel gruppo AT che nel gruppo di controllo: 15,6% nausea o vomito nel gruppo AT *versus* 1,4% nel gruppo di controllo (RR: 11,53, IC 95%: 1,53-86,49), fosfeni 11,7% *versus* 2,7% (RR: 4,3, IC 95%: 0,97-19,4).

Fattore VII ricombinante (rFVIIa)

Totale studi inclusi	7
Tipologia studi inclusi	1 RCT, 1 studio di coorte prospettico, 1 studio di coorte retrospettivo, 1 studio caso controllo, 3 serie di casi
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	Alfirevic 2007, Ahonen 2012, Franchini 2008, Franchini 2010, Friederich 2003, NICE, 2014, Rizoli 2006, Sachs 2007 RCOG 2009, Wise 2010

Punti chiave

- Nessuno studio disponibile sull'argomento è di buona qualità metodologica. Un unico RCT recentemente pubblicato, non condotto in cieco, fornisce stime imprecise per gli esiti principali;
- l'utilizzo del rFVIIa in ambito ostetrico in pazienti non affette da specifiche patologie della coagulazione è *off-label* e richiede la consulenza di un medico esperto in patologie della coagulazione;
- prove di bassa qualità provenienti da due studi stimano che il rFVIIa utilizzato come trattamento di seconda linea dopo i farmaci uterotonici sia efficace nell'evitare ulteriori procedure emostatiche invasive in una percentuale di casi compresa tra il 31% e il 52%;
- il dosaggio e il *timing* della somministrazione del rFVIIa per l'EPP differiscono negli studi presi in esame;
- sono stati registrati eventi avversi gravi di natura tromboembolica in pazienti con EPP trattate con rFVIIa;
- è un'opzione terapeutica molto costosa.

Descrizione narrativa delle prove

Efficacia del trattamento

Uno studio randomizzato controllato (RCT) in aperto condotto in otto policlinici universitari in Francia e in Svizzera tra il 2007 e il 2010 ha valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con rFVIIa rispetto al trattamento in pazienti con EPP primaria massiva (>1.500 ml), già sottoposte senza successo al trattamento di prima linea con ossitocina e sulprostone (Lavigne-Lissalde 2015). Sono state arruolate 82 pazienti, 42 trattate con rFVIIa (dose singola endovena di 60 µg kg⁻¹ rFVIIa) e 42 avviate al trattamento per EPP massiva. Eventuali condizioni di concentrazione emoglobinica inferiori a 8g dl⁻¹, trombocitopenia e ipofibrinogenemia sono state corrette prima del trattamento. Questo studio è il migliore fra quelli disponibili sull'argomento; a causa della mancanza di cecità e della bassa numerosità campionaria, non costituisce una prova robusta. Il ricorso ad altre procedure/interventi chirurgici (Bakri *ballon*, embolizzazione dell'arteria uterina, suture uterine compressive, legatura dei vasi pelvici, isterectomia) è stato pari al 52% (n=22/42) nelle pazienti trattate con rFVIIa e al 93% (n=39/42) nelle pazienti avviate al trattamento (RR: 0,56, IC 95%: 0,42-0,76; p<0,0001). Il rischio di incorrere in una embolizzazione arteriosa è più basso nel gruppo delle donne trattate con rFVIIa che nel gruppo di trattamento (29% *versus* 57%; RR: 0,5, IC 95%: 0,29-0,86). Non sono state rilevate differenze significative relativamente alle isterectomie peripartum (7% *versus* 19%; RR: 0,375, IC 95%: 0,107-1,32; p=0,11). Non si sono rilevate differenze fra i due gruppi nella somministrazione di prodotti del sangue. In nessuno dei due gruppi si sono verificati decessi. Si sono registrati due eventi tromboembolici entro sette giorni dal parto, entrambi nel gruppo trattato con rFVIIa, uno dei quali con embolia polmonare. Alla luce di quanto osservato, nonostante la scarsa numerosità del campione non consenta di trarre conclusioni definitive sulla possibile associazione tra trattamento con rFVIIa e aumento del rischio tromboembolico nella popolazione in esame, gli autori raccomandano di considerare una tromboprofilassi nelle pazienti con EPP massiva trattate con rFVIIa.

Uno studio di coorte, basato sui dati raccolti dal sistema di sorveglianza ostetrica *population-based* del Regno Unito (UKOSS), ha valutato in

modo prospettico, tra il 2007 e il 2009, gli esiti dei trattamenti di seconda linea dell'EPP, fra i quali il rFVIIa (Kayem 2011). Il rFVIIa assunto come primo trattamento di seconda linea da 16 donne ha avuto successo (controllo del sanguinamento senza necessità di altre procedure) in 5 casi (tasso di successo 31%; IC 95%: 11-59), mentre 4 pazienti hanno avuto necessità di altre procedure di seconda linea e 7 pazienti sono state sottoposte a isterectomia (44%; IC: 95% 20-70). La bassa numerosità del campione non permette di trarre conclusioni robuste. Nel 20% dei casi trattati l'uso del rFVIIa era concomitante a una diagnosi di coagulazione intravascolare disseminata (CID). La maggior parte delle donne trattate con rFVIIa ha richiesto un trattamento aggiuntivo, suggerendo che il rFVIIa possa essere utilizzato preferenzialmente come parte di un approccio combinato al trattamento dell'EPP. Gli autori dello studio sottolineano come l'uso di rFVIIa sia raccomandato solo dopo un'adeguata correzione della coagulopatia, il ripristino dei fattori di coagulazione e delle piastrine. Nel gruppo delle donne trattate con rFVIIa non è stata osservata alcuna complicazione di tipo tromboembolico.

Uno studio di coorte retrospettivo, condotto in Finlandia in un ospedale di terzo livello, ha valutato le modalità di utilizzo del rFVIIa quale opzione terapeutica di terzo livello da riservare ai casi di emorragia grave non responsiva agli altri interventi, in aggiunta al trattamento, in un piccolo campione di donne con EPP massiva con perdita di circa 1,5 volte il volume plasmatico della paziente (Ahonen 2007). Tramite le cartelle cliniche sono state identificate 48 donne con EPP massiva, trattate fino al 2006 mediante percorsi clinici eterogenei: a 26 donne era stato somministrato rFVIIa in aggiunta ad altri trattamenti medici e chirurgici di prima e seconda linea, mentre a 22 non era stato somministrato. Le donne trattate con rFVIIa presentavano, in misura statisticamente significativa rispetto alle non trattate, maggiori perdita ematica media complessiva in litri (11,3 *versus* 8,0, $p=0,005$), unità di globuli rossi (20 *versus* 13, $p=0,003$) e unità di piastrine (23 *versus* 14, $p=0,014$) trasfuse e necessità di fibrinogeno concentrato ($n=15$ *versus* $n=5$, $p=0,014$). Una donna nel gruppo di trattamento ha presentato edema polmonare con necessità di ricovero in unità di terapia intensiva.

Uno studio osservazionale retrospettivo condotto in Irlanda ha confrontato l'efficacia del rFVIIa per il controllo della coagulopatia associata a EPP massiva (>5 unità di globuli rossi in 24 ore) rispetto al trattamento (senza somministrazione di rFVIIa) tra il 2003 e il 2006 (McMorrow 2008). Sei donne trattate con rFVIIa sono state appaiate a sei donne del gruppo di trattamento. Il miglioramento del tempo di protrombina, scelto come esito principale per valutare l'effetto della somministrazione di rFVIIa, non presentava differenze statisticamente significative fra i due gruppi. Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi nel numero di isterectomie effettuate (3 pazienti su 6 nel gruppo rFVIIa, 4 pazienti su 6 nel gruppo trattamento; $p=1,0$). Una paziente nel gruppo rFVIIa ha presentato sindrome da distress respiratorio dell'adulto (ARDS).

Entrambi questi studi per i limiti metodologici e la bassa numerosità del campione non forniscono prove solide rispetto agli esiti di interesse per questo documento.

Danni associati al trattamento

Il rFVIIa è una proteina procoagulante, pertanto la principale preoccupazione relativa al suo utilizzo riguarda il potenziale rischio tromboembolico (Phillips 2009). Studi di fase 2 e studi clinici randomizzati e controllati con placebo, condotti in popolazioni di pazienti in vari contesti clinici, non hanno mostrato un aumento dell'incidenza di complicazioni tromboemboliche nei pazienti trattati con rFVIIa; tuttavia, essendo la gravidanza e il periodo dopo il parto condizioni con rischio aumentato di tromboembolia, sono necessari studi *ad hoc* per poter escludere un rischio in questa specifica popolazione di donne (Phillips 2009).

Sono state prese in considerazione tre serie di casi retrospettive descritte a seguire, basate su registri sovranazionali e nazionali che censiscono l'uso off-label di rFVIIa presso gli ospedali aderenti, che si sono avvalse dei dati raccolti in 9 Paesi del Nord Europa e in Australia e Nuova Zelanda.

Uno studio retrospettivo, basato su un registro di casi di donne con EPP per le quali è stato utilizzato rFVIIa in 9 paesi del Nord Europa, ha individuato complessivamente 92 pazienti che hanno assunto rFVIIa come trattamento di EPP tra il 2000 e il 2004 (Alfirevic 2007). Fra gli effetti avversi registrati come potenzialmente

correlati all'assunzione di rFVIIa, 4 pazienti su 92 hanno sviluppato una tromboembolia, solo 2 delle quali entro una settimana dal parto; una paziente, con pregresso arresto cardiaco, ha avuto una diagnosi di infarto del miocardio; in una paziente è stata osservata una sospetta reazione allergica con *rush* cutaneo.

Due studi sono basati sul registro australiano e neozelandese delle somministrazioni *off-label* di rFVIIa, che raccoglie i dati relativi al 50% degli ospedali presenti in Australia e Nuova Zelanda (Phillips 2009, Zatta 2014). Fra il 2002 e il 2008 il registro ha raccolto dati su 105 donne trattate con rFVIIa per emorragia ostetrica (Phillips 2009). Fra gli effetti avversi registrati entro 28 giorni dalla somministrazione – nessuno dei quali fatale – vi sono due casi di trombosi venosa profonda, un ictus cerebrale e un caso di embolia polmonare.

In un secondo studio basato sullo stesso registro, che include alcuni dei casi del lavoro già descritto, in 177 donne trattate con rFVIIa per emorragia ostetrica, sono stati registrati: 2 casi di trombosi arteriosa, 5 casi di trombosi venosa, 1 caso di trombosi venosa profonda, 1 edema polmonare, 1 ictus cerebrale e 1 infarto miocardico acuto (Zatta 2014).

Nessuno studio incluso per i potenziali danni associati al trattamento ha valutato più di 177 donne trattate con rFVIIa per EPP.

Trattamento della EPP in base alla causa eziologica (Tono, Trauma, Tessuto e Trombina)

Tono

Trattamento con uterotonici

• Quesito 7.2 •

Quali farmaci uterotonici sono efficaci nel trattamento della EPP?

Totale studi inclusi	5
Tipologia studi inclusi per trattamento	3 studi di coorte retrospettivi, 2 serie di casi
Documenti di riferimento pertinenti esaminati	AHRQ 2015, FRPC 2015, Mousa 2014, NICE 2014, WHO 2012

Punti chiave

- In uno studio di coorte retrospettivo per valutare l'ossitocina impiegata da sola o in associazione con altri uterotonici, il sanguinamento è stato controllato farmacologicamente, senza necessità di ulteriori procedure/interventi chirurgici, in 45 delle 91 donne trattate (tasso di successo del 49%);
- la necessità di ulteriori uterotonici, emotrasfusioni, isterectomie, legature delle arterie uterine non differivano in uno studio di coorte retrospettivo che ha confrontato misoprostolo (n=40) e metilergonovina maleato (n=18);
- una serie di casi *population-based* ha osservato l'arresto della emorragia senza ulteriori procedure o interventi chirurgici in 83,4% delle donne trattate con sulprostone;
- carboprost-trometamina è risultato associato a controllo del sanguinamento in 88% dei casi riportati in una serie *population-based*;
- la frequenza di sindrome coronarica acuta e di infarto miocardico non è risultata differente fra esposte e non esposte a metilergonovina maleato in uno studio di coorte retrospettivo;
- la qualità delle prove in tutti questi studi

varia da bassa a molto bassa e non consente di stimare la presenza di un effetto o l'entità dell'effetto di questi farmaci nel trattamento dell'EPP.

Descrizione narrativa delle prove

Ossitocina e altri uterotonici

Uno studio di coorte retrospettivo di qualità molto bassa riporta gli esiti osservati in 91 donne (età media=33,3±4,6; parità mediana=0, range 0-3) trattate per grave EPP (definita come la perdita ematica stimata ≥1.500 ml entro 24 ore dopo il parto) (Chan 2013). Il tasso di grave EPP in questo studio è risultato di 2,65%. In 41,8% dei casi EPP è stata attribuita ad atonia. Le donne sono state inizialmente trattate con ossitocina per via endovenosa, da sola (n=33) e associata ad altri uterotonici come carboprost, misoprostolo rettale e sulprostone (n=16); lo studio non specifica quali farmaci siano stati effettivamente somministrati. Tra le 49 donne che hanno ricevuto soltanto ossitocina e altri uterotonici (nelle quali, quindi, l'EPP è stata risolta senza necessità di ulteriori trattamenti, o successivi interventi chirurgici), l'atonia ha costituito il 26,5% dei casi; le altre cause (rottura uterina, coagulopatia, placenta ritenuta) hanno rappresentato il 42,9%.

Leziologia dell'EPP è risultata significativamente differente tra le donne trattate con solo uterotonici e le donne (n=42) per le quali è risultato necessario somministrare terapie di seconda linea per controllare il sanguinamento ($p<0,001$), prevalentemente casi di atonia e placenta previa o accreta. Tra le 33 donne trattate con sola ossitocina, il sanguinamento è stato controllato in 32 e in una è stata eseguita isterectomia (tasso di successo= 97%). Fra le 16 donne trattate con ossitocina più altri uterotonici, il sanguinamento è stato controllato in 13 e in 3 si è proceduto a isterectomia (tasso di successo=81%).

Complessivamente, il sanguinamento è stato controllato – senza necessità di ulteriori procedure/interventi chirurgici – in 45 delle 91 donne che hanno ricevuto l'ossitocina, da sola o con altri uterotonici (tasso di successo=49%). Le donne con trattamento conservativo sono state ricoverate in media 6 giorni (range 3-29); 12 di loro (24,5%) sono state trasferite in terapia intensiva.

Misoprostolo *versus* metilergonovina maleato

Uno studio di coorte retrospettivo di qualità molto bassa ha riportato gli esiti osservati nel confronto fra metilergonovina maleato (0,2 mg intramuscolo) e misoprostolo (800-1.000 microgrammi per via rettale) come terapia di seconda linea dopo fallimento della infusione iniziale di ossitocina (20 UI in 1 L di soluzione di Ringer lattato dopo il secondamento) in 58 donne con gravidanza singola, di età gestazionale al parto fra 37 e 42 settimane, “diagnosi clinica di EPP” (perdita ematica >500 ml) in cartella clinica e l'indicazione che per la paziente era “necessario qualcosa di più della ossitocina” (Baruah 2008). Quaranta donne hanno ricevuto misoprostolo per via rettale e 18 hanno ricevuto metilergonovina maleato. Non sono state osservate differenze fra i due gruppi nella frequenza di esiti critici considerati nello studio (necessità di ulteriori uterotonici, emotrasfusioni, isterectomie, legature delle arterie uterine, revisioni della cavità uterina). La stima non può essere considerata valida, poiché la piccola numerosità del campione è inferiore alla dimensione necessaria per attribuire allo studio la potenza per rilevare una differenza, se presente.

Metilergonovina maleato

Uno studio di coorte retrospettivo di qualità molto bassa ha valutato la frequenza di sindrome coronarica acuta in donne esposte a metilergonovina maleato (Bateman 2013). L'esposizione è stata definita come la presenza (in database ospedalieri negli Stati Uniti) del codice per metilergonovina per via orale o iniettiva, in ogni momento durante l'ospedalizzazione, nell'arco di 4 anni. Lo studio ha confrontato il tasso di sindrome coronarica acuta e di infarto miocardico nelle esposte (n=139.617) e nelle non esposte (n=2.094.013). Sindrome coronarica acuta (esito composito di infarto miocardico acuto e angina instabile) è stata osservata in 6 donne nel gruppo esposte e 52 nel gruppo non esposte (RR agg: 1,67; IC 95%: 0,40, 6,97), con una differenza di rischio assoluto pari a 1,44 per 100.000 donne (IC 95%: 2,56-5,45). Infarto miocardico acuto è stato osservato in 4 donne nel gruppo esposto e in 44 nel gruppo non esposto (RR: 1,0; IC 95%: 0,20-4,95), con una differenza di rischio assoluto pari a zero per 100.000 donne (IC 95%: 3,47-3,47).

Sulprostone

Una serie di casi (quindi senza gruppo di controllo) *population-based* (n=146.781 in 106 ostetricie in Francia) retrospettiva, di qualità molto bassa, ha analizzato l'utilizzo di sulprostone in donne con grave EPP (definita come perdita ≥ 4 g/dl di emoglobina, emotrasfusione, embolizzazione arteriosa, interventi chirurgici, ricovero in terapia intensiva, morte) da atonia uterina (Schmitz 2011). Tra i 9.365 casi di EPP registrati nel periodo di studio (2004-2006), 4.038 donne hanno avuto una diagnosi clinica di EPP da atonia uterina. Sulprostone è stato somministrato a 1.370 donne (995 dopo parto vaginale, 375 dopo taglio cesareo). In 83,4% delle donne trattate con sulprostone è stato registrato l'arresto dell'emorragia senza ulteriori procedure o interventi chirurgici. Embolizzazione arteriosa (n=146, 10,7%) e chirurgia conservativa o isterectomia (n=104; 7,6%) sono risultate più frequenti dopo taglio cesareo rispetto al parto vaginale (26,1% *versus* 13%, $p<0,01$). Esiti avversi del trattamento sono stati osservati in 51 donne (3,7%): disturbi digestivi (n=34), ipertermia e brividi (n=7), ipertensione (n=2), effetti respiratori (n=2), vertigini (n=2); effetti cardiaci (tachicardia, n=1; dolore toracico atipico, n=1; ischemia, n=3) e altri effetti (ipertensione acuta, n=1; cianosi acuta in asmatica, n=1) sono stati considerati gravi dagli autori e si sono risolti con la sospensione del trattamento.

Carboprost-tromethamine

Una serie di casi (quindi senza gruppo di controllo) *population-based* retrospettiva, di qualità molto bassa, ha analizzato l'utilizzo di carboprost (15-methyl-PGF_{2α})-tromethamine in 236 donne con 237 episodi di EPP in 12 ostetricie degli Stati Uniti (Oleen 1990). Le donne (età media 25,3±5,7 anni) sono state trattate con 125 o 250 microgrammi di carboprost-tromethamine (range da una a cinque dosi), preceduti da ossitocici in 96% dei casi. La decisione di somministrare carboprost-tromethamine è stata presa a discrezione dei professionisti. L'emorragia è stata controllata in 208 casi (87,8%). In 17 casi, l'EPP è stata controllata con ossitocici aggiuntivi (n=17, 7,2%). Fra le donne trattate sono state registrate 73 trasfusioni di unità di globuli rossi, plasma fresco o congelato, crioprecipitati o albumina (30,8%), ma i tempi della trasfusione (pre o post carboprost-tromethamine) non sono chiari. Sono state registrate 9 legature

delle arterie uterine (seguite da isterectomia in quattro casi) e tre isterectomie immediate; nel complesso la frequenza combinata di questi interventi corrisponde a 5,1%. Esiti avversi del trattamento sono stati riportati in un quinto (48/237) delle donne: diarrea (11,4%), ipertensione arteriosa (6,8%), vomito (6,8%), ipertermia (2,1%), vampate (1,7%), tachicardia (1,7%).

Trattamento in caso di atonia uterina non responsiva agli uterotonici

• Quesito 7.3 • Quali manovre e quali dispositivi sono efficaci nel trattamento della EPP?

Balloon intrauterino

Totale studi inclusi	7
Tipologia studi inclusi	1 studio di coorte retrospettivo, 1 studio pre-post, 1 serie di casi <i>population-based</i> , 3 serie di casi retrospettive e 1 revisione sistematica
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	ACOG 2006, Cho 2008, Condous 2003, Doumouchtsis 2008, Doumouchtsis 2009, Georgiou 2009, Leduc D 2009, RCOG 2009, WHO 2009

Punti chiave

- Non sono disponibili studi di buona qualità metodologica su questo argomento;
- la forza delle prove disponibili sull'efficacia dei *balloon* intrauterini nell'arrestare l'emorragia senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici è bassa;
- uno studio pre-post di qualità bassa riporta un tasso di successo dell'86% della procedura nell'arrestare l'emorragia, senza la necessità di ricorrere ad altre procedure o interventi;
- una serie di casi riporta una diminuzione o un arresto dell'emorragia in percentuali comprese tra il 75% e il 98% dei casi, con o senza ricorso a procedure o interventi chirurgici prima o dopo il posizionamento del *balloon*.

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica (Doumouchtsis

2007) include 46 studi osservazionali, di scarsa qualità metodologica, che prendono in esame un minimo di 5 casi di trattamento dell'EPP grave insorta in gravidanze oltre 20 settimane di gestazione. La revisione valuta il tasso di successo, definito come l'arresto dell'emorragia senza la necessità di ricorrere ad altre procedure o trattamenti chirurgici compresa l'isterectomia, di diversi interventi (tamponamento uterino, suture uterine compressive, devascolarizzazione pelvica ed embolizzazione arteriosa) nel trattamento di seconda linea dell'EPP grave. La revisione non comprende alcuno degli studi primari descritti in questo paragrafo. Per l'esito relativo al tamponamento uterino mediante *balloon*, la revisione riporta l'arresto dell'emorragia in 136/162 casi, pari a un tasso di successo dell'84% (IC 95%: 77,5-88,8).

Uno studio pre-post (Laas 2012) di bassa qualità è stato condotto in un ospedale universitario di III livello in Francia, per valutare l'efficacia e la sicurezza di un nuovo protocollo assistenziale che prevede il ricorso al tamponamento uterino quale trattamento iniziale di seconda linea (prima di qualsiasi altro intervento invasivo) in caso di EPP grave dovuta ad atonia uterina e non responsiva al sulprostone EV. I dati relativi ai casi sono stati raccolti prospetticamente per 30 mesi a partire dall'aprile 2008, mentre i controlli, assistiti in base al precedente protocollo che non prevedeva il tamponamento uterino, sono stati identificati retrospettivamente attraverso un *database* elettronico, per un periodo di 30 mesi. Nella parte prospettica, 395 donne con EPP sono state trattate con sulprostone. Di queste, 72 hanno richiesto ulteriore assistenza e 43 sono state sottoposte a tamponamento uterino. Dopo il tamponamento, le 12 donne che avevano subito un TC non hanno avuto necessità di ulteriori interventi in 11 casi (91,7%), e le 31 che avevano partorito per via vaginale hanno arrestato l'emorragia grazie al *balloon* in 26 casi (83,9%). In totale le 6 donne per le quali il tamponamento è risultato inefficace sono state sottoposte: in 3 casi a embolizzazione arteriosa, in 2 casi a procedure chirurgiche conservative (legature delle arterie pelviche e/o suture compressive uterine) e in 1 caso a isterectomia. Il tasso complessivo di successo del tamponamento è stato pari all'86% (37/43 donne). L'aggiunta del *balloon* al protocollo nelle donne che avevano partorito per via vaginale ha permesso di ridurre significativamente il ricorso

ad altre procedure chirurgiche conservative quali le legature delle arterie pelviche e/o le suture compressive uterine (OR: 0,26, IC 95%: 0,07-0,95), l'embolizzazione arteriosa (OR: 0,27, IC 95%: 0,07-0,96) e l'isterectomia (OR: 0,44, IC 95%: 0,07-0,87). La procedura ha inoltre ridotto il numero di donne con una perdita peripartum di Hb ≥ 2 g/dl (OR: 0,58, IC 95%: 0,39-0,81). Nelle donne che avevano subito un TC il ricorso al tamponamento mediante *balloon* non ha modificato i tassi di ricorso ad altri interventi chirurgici o alle trasfusioni, ma ha permesso di ridurre significativamente la perdita peripartum di Hb ≥ 2 g/dl (OR: 0,60, IC 95%: 0,36-0,99).

In uno studio di coorte retrospettivo di qualità bassa (Chan 2013) realizzato nel 2013 a Hong-Kong, su 92 donne con diagnosi di EPP massiva (senza differenze per età, BMI, parità, modalità del parto e causa dell'EPP), 42 donne hanno avuto necessità di un intervento di seconda linea per controllare l'emorragia; 12 sono state sottoposte a tamponamento uterino con il tubo di Sengstaken-Blakemore, che ha arrestato l'emorragia in 9 casi (75%). Dopo il fallimento della procedura di tamponamento 1 donna è stata sottoposta ad embolizzazione e 2 a isterectomia. Il 72,7% delle pazienti è stata trasferita in terapia intensiva, e la durata mediana del ricovero è stata pari a 8 giorni (range 4-12).

Le 4 serie di casi condotte rispettivamente negli Stati Uniti, in Italia, in Finlandia e in Francia (Dildy 2013, Ferrazzani 2014, Gronvall 2012, Martin 2015) sono classificate come di qualità bassa/molto bassa principalmente per la scarsità degli eventi presi in esame, considerata la piccola dimensione dei campioni arruolati. Le percentuali di successo del tamponamento in questi 3 studi variano dal 54,9% all'85,7%.

Quattro serie di casi retrospettiva italiana (Ferrazzani 2014) riguarda 52 donne sottoposte a inserimento di *balloon* di Rusch tra il 2002 e il 2012 in due ospedali di Roma. Le donne arruolate, di età media pari a 34 anni e multipare nel 39% dei casi, avevano ricevuto uterotonici per il trattamento medico dell'EPP, che nel 60% dei casi era insorta a seguito di atonia uterina. Il protocollo prevedeva l'infusione di 20 UI di ossitocina per 24 ore con copertura antibiotica e contemporaneo inserimento del *balloon* riempito di 200 ml in caso di placentazione anomala e di 400 ml in caso di atonia uterina. Il tasso di successo del tamponamento, quale procedura

iniziale del trattamento di seconda linea, è stato pari al 75% (39/52) con percentuali di fallimento maggiori nei casi di EPP secondari a difetti di placentazione rispetto ai casi di atonia uterina. Nelle donne che avevano partorito per via vaginale l'emorragia è stata arrestata in 11/14 casi, dopo TC in 28/38 casi. Le 13 donne per le quali la procedura non ha potuto arrestare l'emorragia sono state sottoposte in 2 casi a legatura dell'arteria uterina, in un caso a sutura compressiva e in 10 casi a isterectomia.

Procedure/interventi chirurgici efficaci nel trattamento della EPP

• Quesito 7.4 • Quali procedure /interventi chirurgici sono efficaci nel trattamento della EPP?

Suture uterine compressive

Totale studi inclusi	7
Tipologia studi inclusi	1 caso-controllo retrospettivo, 2 studio di coorte retrospettivi, 1 studio di coorte prospettico (riportato in 2 pubblicazioni), 2 revisioni sistematiche
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	ACOG 2006, AHRQ 2015, B-Lynch 1997, Diemert 2012, Hayman 2002, Matsubara 2013, RCOG 2009, WHO 2009

Punti chiave

- Non sono disponibili studi di buona qualità metodologica su questo argomento;
- la forza delle prove disponibili circa l'efficacia delle suture uterine compressive nell'arrestare l'emorragia, senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici, è bassa;
- uno studio di coorte prospettico, di qualità bassa, riporta un tasso di successo del 70% delle suture uterine compressive nell'arrestare l'EPP grave, senza ricorrere ad altre procedure o trattamenti chirurgici, in 199 donne che avevano ricevuto uterotonici e/o erano state sottoposte a tamponamento uterino mediante *balloon* prima dell'esecuzione delle suture.

Descrizione narrativa delle prove

La revisione sistematica (**Doumouchtsis 2007**), pubblicata nel 2007, include 46 studi osservazionali di scarsa qualità metodologica che prendono in esame un minimo di 5 casi di trattamento dell'EPP grave, insorta in gravidanze oltre la 20esima settimana di gestazione. La revisione valuta il tasso di successo, definito come l'arresto dell'emorragia, senza la necessità di ricorrere ad altre procedure o trattamenti chirurgici compresa l'isterectomia, di diversi interventi (tamponamento uterino, suture uterine compressive, devascularizzazione pelvica ed embolizzazione arteriosa) nel trattamento di seconda linea dell'EPP grave. La revisione non comprende alcuno degli studi primari precedentemente descritti. Per l'esito relativo alle suture uterine compressive la revisione riporta l'arresto dell'emorragia in 99/108 casi, pari a un tasso di successo del 91,7% (IC 95%: 84,9-95,5).

La revisione sistematica (**Doumouchtsis 2014**) pubblicata nel 2014 con l'obiettivo di valutare la ripresa del ciclo mestruale e la fertilità a seguito di interventi chirurgici o radiologici per il trattamento di seconda linea dell'EPP grave, include complessivamente 17 studi osservazionali, di scarsa qualità metodologica, per un totale di 503 donne. La revisione ha incluso 6 studi che valutano la ripresa della fertilità dopo un'EPP grave trattata con suture uterine compressive per un totale di 125 donne. Non comprende alcuno degli studi primari precedentemente descritti. Individualmente tutti i lavori inclusi sono di qualità bassa, a causa delle piccole dimensioni numeriche dei campioni presi in esame, della mancanza di gruppi di confronto e della variabilità dei criteri di arruolamento, trattamento e *follow-up* delle pazienti. La normale ripresa dei cicli mestruali entro 6 mesi dall'intervento è stata riportata da 65/71 donne (91,5%). Delle 65 donne che hanno ripreso un normale ciclo mestruale a seguito delle suture uterine compressive, 28 (43,1%) hanno espresso il desiderio di una successiva gravidanza e di queste 24 (85,7%) sono rimaste incinta. Tutte le gravidanze portate a termine sono esitate in nati vivi (21/21), senza alcun caso di EPP ricorrente.

Entrambe le revisioni non includono alcuno degli studi primari presi in esame per questa linea guida.

Lo studio nazionale prospettico di coorte, di qualità bassa (**Kayem 2011a**), condotto nel

Regno Unito raccogliendo dati *population-based* tra il 2007 e il 2009 sotto l'egida dell'UKOSS, riporta un'analisi degli esiti di diverse terapie di seconda linea (suture uterine compressive, legatura dei vasi pelvici, radiologia interventistica e somministrazione di Fattore VII ricombinante) in pazienti cui erano già stati somministrati uterotonici e/o applicato un *balloon* intrauterino per la profilassi e/o il trattamento dell'EPP. Gli esiti presi in esame a seguito dell'esecuzione di suture uterine compressive sono la mortalità, l'efficacia definita come arresto dell'emorragia senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici e la percentuale di isterectomie sul totale degli interventi eseguiti. Nessuna donna è deceduta e complessivamente, sul totale delle donne che avevano ricevuto uterotonici o trattamento mediante *balloon* intrauterino, le suture hanno arrestato l'emorragia nel 70% dei casi ($n=140/199$). Nel 23,1% dei casi ($46/199$) le pazienti sono state sottoposte a isterectomia, senza differenze significative in base al tipo di suture compressive praticate.

In un'altra pubblicazione (Kayem 2011b) dello stesso studio vengono descritte le suture uterine compressive eseguite su 211 donne per il trattamento dell'EPP insorta nel 61% dei casi a seguito di atonia uterina. Sono riportate 79 B-Lynch, 48 B-Lynch modificate, 32 altri tipi di suture comprese le suture quadrate di Cho o combinazioni di diversi varianti e 52 non specificate. L'efficacia dell'intervento è pari al 75,4% ($159/211$) e il rischio di isterectomia pari al 24,6% ($52/211$), senza differenza nelle EPP da atonia uterina rispetto a quelle dovute ad altre cause (OR agg: 0,48, IC 95%: 0,20-1,18). Il rischio di fallimento è risultato invece maggiore tra le donne che hanno avuto bisogno di un altro intervento di seconda linea (OR agg: 3,09, IC 95%: 1,46-6,56). Lo studio riporta un modello di regressione logistica che descrive le condizioni associate a un rischio significativo di fallimento della procedura: età materna ≥ 35 anni (OR: 2,77, IC 95%: 1,13-6,77); disoccupazione o impiego con funzioni non manageriali (OR: 3,54, IC 95%: 1,2-10,4); multiparità (OR: 2,83, IC 95%: 1,0-8,0); parto vaginale (OR: 6,08, IC 95%: 1,33-27,8); ritardo compreso tra 2 e 6 ore tra il parto e l'esecuzione delle suture uterine compressive (OR: 4,60, IC 95%: 1,62-13,1). Gli autori interpretano il ritardo nell'esecuzione della procedura come indicatore di un tardivo riconoscimento dell'emorragia,

che sarebbe responsabile del peggioramento delle condizioni cliniche della paziente. Anche il maggiore rischio di isterectomia a seguito di parto vaginale rispetto al cesareo sembra ascrivibile al fatto che solo i casi più gravi di EEP dopo parto vaginale vengono trattati mediante suture uterine compressive, dal momento che questo intervento richiede una laparotomia.

Uno studio retrospettivo di coorte (Chan 2013) condotto in un singolo ospedale di Hong Kong tra il 2006 e il 2011, ha incluso 91 donne con diagnosi di EPP grave (>1.500 ml) oltre la 23esima settimana di gravidanza, che sono state sottoposte a diverse terapie di seconda linea (suture uterine compressive, radiologia interventistica e tamponamenti con *balloon* intrauterini). Gli esiti presi in esame a seguito dell'esecuzione di suture uterine compressive (B-Lynch, Hwu, Cho e Hayman) sono la mortalità, la CID, il trasferimento in terapia intensiva e le isterectomie. Nessuna delle 21 donne sottoposte esclusivamente a suture compressive quale trattamento di seconda linea è deceduta, 5/21 (23,8%) hanno sviluppato una CID, 8/21 (38,1%) sono state trasferite in terapia intensiva, e 6/21 (28,6%) hanno subito un'isterectomia.

Uno studio osservazionale retrospettivo realizzato in un ospedale di terzo livello in Corea (An 2013) tra il 2006 e il 2011, prende in esame gli esiti riproduttivi e le aderenze pelviche riscontrate durante il cesareo in un gruppo di 42 donne (casi) che avevano effettuato una sutura uterina compressiva in occasione del precedente parto complicato da EPP grave, e in 139 donne (controlli) appaiate per età e parità senza pregresse suture uterine compressive. Gli esiti presi in esame sono: il parto pretermine, l'aborto spontaneo, la gravidanza ectopica, la morte fetale, le anomalie cromosomiche e le aderenze pelviche valutate solo nelle donne sottoposte a TC. L'unico esito per il quale risulta un OR significativo di maggior rischio per i casi rispetto ai controlli riguarda le aderenze pelviche (OR: 2,46, IC 95%: 1,06-5,71).

Uno studio di coorte retrospettivo, realizzato in un ospedale di terzo livello negli Stati Uniti (Cowan 2014) tra il 2000 e il 2010, prende in esame un esito composito di eventi avversi (placenta previa, accreta, preeclampsia, parto pretermine, neonato SGA) nella gravidanza successiva a quella indice in cui la paziente era stata sottoposta a suture uterine compressive per EPP grave, e arruola come controlli le 3 donne

con la stessa modalità di parto che hanno partorito dopo i casi e che, pur avendo avuto un'EPP grave nella gravidanza indice, non erano state sottoposte a suture compressive. Rispettivamente il 14,3% (9/63) e il 7,9% (5/63) delle donne sottoposte a sutura di B-Lynch nella gravidanza indice ha avuto un esito composito e un parto pretermine nella successiva gravidanza. I controlli hanno avuto un esito composito e un parto pretermine nella gravidanza successiva a quella indice rispettivamente nel 13,8% (26/189) e nel 10,1% (19/189) senza differenze significative rispetto ai casi.

Legatura dei vasi pelvici

Totale studi inclusi	5
Tipologia studi inclusi	1 studio di coorte retrospettivo, 1 studio di coorte prospettico, 2 serie di casi retrospettive e 1 revisione sistematica
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	AHRQ 2015

Punti chiave

- Non sono disponibili studi di buona qualità metodologica su questo argomento;
- la forza delle prove disponibili circa l'efficacia delle legature dei vasi pelvici nell'arrestare l'emorragia, senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici è bassa;
- il tasso di successo nell'arrestare l'emorragia, senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici è compreso tra il 36% e il 96%.

Descrizione narrativa delle prove

La revisione sistematica (Doumouchtsis 2007) include 46 studi osservazionali di scarsa qualità metodologica, che prendono in esame un minimo di 5 casi di trattamento dell'EPP grave insorta in gravidanze oltre la 20esima settimana di gestazione. La revisione valuta il tasso di successo, definito come l'arresto dell'emorragia senza la necessità di ricorrere ad altre procedure o trattamenti chirurgici, compresa l'isterectomia, di diversi interventi (tamponamento uterino, suture uterine compressive, devascolarizzazione

pelvica ed embolizzazione arteriosa) nel trattamento di seconda linea dell'EPP grave. La revisione comprende 2 degli studi primari inclusi e descritti in questo paragrafo (O'Leary 1995; Ledee 2001). Per l'esito relativo alla devascolarizzazione pelvica la revisione riporta l'arresto dell'emorragia in 424/501 casi pari ad un tasso di successo dell'84,6% (IC 95%: 81,2-87,5).

Uno studio nazionale prospettico di coorte condotto nel Regno Unito, di qualità bassa (Kayem 2011) raccoglie dati *population-based* tra il 2007 e il 2009. Il lavoro riporta un'analisi degli esiti di diverse terapie di seconda linea (suture uterine compressive, legatura dei vasi pelvici, radiologia interventista e somministrazione di rFVIIa) in pazienti cui erano già stati somministrati uterotonici e/o applicato un *balloon* intrauterino per la profilassi e/o il trattamento dell'EPP. Gli esiti presi in esame a seguito dell'esecuzione di legature pelviche sono la mortalità, l'efficacia definita come arresto dell'emorragia senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici, e l'isterectomia. Sul totale delle 272 donne sottoposte a trattamento di seconda linea per EPP grave, solo 14 hanno subito una legatura delle arterie pelviche. Nessuna delle 14 donne sottoposte alla procedura è deceduta e l'intervento ha arrestato l'emorragia nel 35,7% dei casi (n=5/14). In 6 donne su 14 (42,9%) è stato necessario ricorrere all'isterectomia per arrestare l'emorragia. L'isterectomia è stata praticata in 3 casi dopo aver eseguito una sutura uterina compressiva, in un caso dopo la somministrazione di rFVIIa e in 3 casi direttamente dopo le legature dei vasi pelvici.

Uno studio retrospettivo di coorte (Ledee 2001), di qualità bassa, condotto in un singolo ospedale universitario in Francia tra il 1983 e il 1998, ha incluso 61 donne con diagnosi di EPP grave di cui 48 sono state trattate con la legatura bilaterale delle arterie ipogastriche quale terapia di seconda linea. Gli esiti presi in esame nello studio sono il successo dell'intervento, l'isterectomia, la mortalità e la fertilità futura. La procedura ha arrestato l'emorragia senza necessità di ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici in 44/48 (91,7%) casi. Tre delle 48 donne (6,2%) sono decedute e 4/48 (8,3%) hanno subito un'isterectomia. La fertilità futura delle pazienti è stata valutata con un *follow-up* compreso tra 1 e 4 anni, che ha permesso di identificare 7 donne che sono rimaste incinta sulle 10 che avevano espresso il desiderio di

una nuova gravidanza. L'articolo descrive anche le cause dell'EPP e il successo delle legature in funzione delle diverse cause, ma la numerosità del campione è troppo limitata per permettere la valutazione di efficacia della procedura assistenziale nei diversi sottogruppi.

Una serie di casi retrospettiva (Blanc 2011) di EPP grave insorta in pazienti sottoposte a taglio cesareo in Francia tra il 2000 e il 2009 comprende 56 interventi di tripla legatura dell'arteria uterina eseguiti quale trattamento di seconda linea dell'emorragia. In 13 casi le pazienti sono state sottoposte contestualmente anche a suture uterine compressive. L'80,4% delle emorragie è insorto a seguito di atonia uterina, tutte le pazienti avevano ricevuto ossitocina e l'83,9% sulprostone. Complessivamente la legatura, da sola o in associazione con le suture uterine compressive, ha arrestato l'emorragia in 51/56 casi (91,1%), 4 donne sono state isterectomizzate e 1 è stata sottoposta a embolizzazione. Nessuna donna è deceduta, 7/56 (12,5%) sono state trasferite in terapia intensiva, 20/56 (35,7%) hanno richiesto la somministrazione di prodotti del sangue, 4/56 (7,1%) sono andate incontro a shock emorragico e 2/56 (3,6%) hanno sviluppato un'endometrite che ha richiesto una terapia antibiotica.

Una serie retrospettiva di casi (O'Leary 1995) ha preso in esame la legatura bilaterale delle arterie uterine eseguite tra il 1963 e il 1992 su 265 donne con diagnosi di EPP grave post cesareo in un ospedale degli Stati Uniti. Tutte le pazienti avevano ricevuto un trattamento medico con uterotonici e l'atonia era la causa più frequente dell'emorragia (135/265). Il ricorso alla legatura quale trattamento di seconda linea ha presentato una notevole diminuzione nell'arco temporale preso in esame. Il tasso di successo è risultato pari al 96,2%. Sette dei 10 fallimenti sono avvenuti nella prima decade dello studio, in 8 casi a seguito di anomalie della placentazione. Il 2,3% (6/265) delle donne è stato isterectomizzato e 2/265 (0,75%) hanno sviluppato un ematoma del legamento largo.

Embolizzazione delle arterie uterine

Totale studi inclusi	21
Tipologia studi inclusi	1 studio di coorte prospettico, 5 studi di coorte retrospettivi, 13 serie di casi retrospettive, 2 revisioni sistematiche
Altri documenti di riferimento pertinenti esaminati	ACOG2006, Ledee 2001 NICE 2014, WHO 2009

Punti chiave

- Tra gli studi disponibili, nessuno è di buona qualità metodologica;
- negli studi inclusi la causa più frequente di EPP grave è l'atonia uterina con percentuali comprese tra il 9% e il 69,5% negli studi di coorte e tra il 43% e il 100% nelle serie di casi;
- la forza delle prove disponibili circa l'efficacia dell'embolizzazione nell'arrestare l'emorragia, senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici, è bassa;
- i materiali utilizzati per eseguire l'embolizzazione, il numero e il tipo di arterie embolizzate e gli interventi eseguiti contestualmente o prima della procedura differiscono negli studi presi in esame;
- l'embolizzazione quale procedura iniziale, dopo trattamenti conservativi, presenta un tasso di successo, definito come arresto dell'emorragia senza ricorrere ad altre procedure o interventi chirurgici, compreso tra il 58% e il 98%.

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica (Doumouchtsis 2007) include 46 studi osservazionali di scarsa qualità metodologica che prendono in esame un minimo di 5 casi di trattamento di EPP grave, insorta in gravidanze oltre la 20esima settimana di gestazione. La revisione valuta il tasso di successo, definito come l'arresto dell'emorragia senza la necessità di ricorrere ad altre procedure o trattamenti chirurgici compresa l'isterectomia, di diversi interventi (tamponamento uterino, suture uterine compressive, devascularizzazione pelvica ed embolizzazione arteriosa) nel trattamento di seconda linea dell'EPP grave. La revisione comprende solo uno (Ledee 2001) degli studi primari inclusi e descritti nella linea guida. Per

l'esito relativo all'embolizzazione la revisione riporta l'arresto dell'emorragia in 175/193 casi pari al 90,7% (IC 95%: 85,7-94,0).

La revisione sistematica (**Doumouchtsis 2014**) con l'obiettivo di valutare la ripresa del ciclo mestruale e la fertilità a seguito di interventi chirurgici o radiologici per il trattamento di seconda linea dell'EPP grave, include complessivamente 17 studi osservazionali, di scarsa qualità metodologica, per un totale di 503 donne. Comprende 5 (**Hardeman 2010, Sentilhes 2009b, Chauleur 2008, Fiori 2009, Gaia 2008**) degli 8 studi osservazionali che prendono in esame lo stesso esito tra quelli primari inclusi e descritti. Individualmente tutti i lavori sono di qualità bassa a causa delle piccole dimensioni numeriche dei campioni presi in esame, della mancanza di gruppi di confronto e della variabilità dei criteri di arruolamento, trattamento e *follow-up* delle pazienti. La ripresa del ciclo mestruale entro 6 mesi dall'intervento è avvenuta in 460/503 donne (91,5%), tuttavia la maggior parte delle pazienti ha riferito di non desiderare un'altra gravidanza a seguito della grave emergenza ostetrica. Delle 399 donne che hanno ripreso un ciclo mestruale normale a seguito dell'intervento, solo 168 (42,1%) hanno espresso il desiderio di una successiva gravidanza e 126 di queste (75%) sono rimaste incinta. Su un totale di 170 tra nati vivi, aborti spontanei/volontari e gravidanze ectopiche, sono stati registrati 136 nati vivi a termine (80%) e 4 nati pre-termine (2,4%). Sul totale delle 94 donne che hanno partorito a termine, il 18,1% (17/94) ha presentato una nuova EPP.

Entrambe le revisioni sistematiche concludono che la forza delle prove circa gli esiti presi in esame è bassa perché includono studi osservazionali con campioni di piccole dimensioni (un minimo di 5 casi), privi di gruppo di confronto. Inoltre, manca una standardizzazione delle procedure di selezione delle pazienti arruolate, della definizione di gravità delle EPP prese in esame, delle tecniche utilizzate, del *management* di seconda linea e delle caratteristiche del *follow up* delle pazienti.

Lo studio di coorte prospettico *population-based*, di qualità discreta, condotto nei Paesi Bassi (**Zwart 2010**) confronta gli esiti di embolizzazioni e isterectomie effettuate come intervento di seconda linea in caso di EPP grave. I dati sono stati raccolti, tra il 2004 e il 2006, mediante un modulo standardizzato nei 98 ospedali dotati di ostetricia presenti nel paese. Su un totale di 205

donne con diagnosi di EPP grave che necessitava di un trattamento di seconda linea, 114 sono state sottoposte a embolizzazione, 108 a isterectomia e 17 a entrambi gli interventi. Nel gruppo delle 114 donne sottoposte a embolizzazione la causa più frequente dell'EPP era l'atonìa uterina, rilevata nel 33% dei casi. Tutte le donne avevano ricevuto altri trattamenti prima di sottoporsi all'embolizzazione: ossitocina in oltre l'80% dei casi, misoprostolo nel 13% e sulprostone nel 67%. L'82,5% delle embolizzazioni (94/114) è risultato efficace nell'arrestare l'emorragia senza necessità di ricorrere ad altri interventi di seconda linea. Sul totale delle 114 embolizzazioni, 3 donne (2,6%) sono decedute; 17 (14,9%) sono state isterectomizzate (2 casi a causa di necrosi uterina) e 3 (2,6%) sono state sottoposte a laparotomia. Confrontando il tasso di isterectomie, pari al 25% tra le donne sottoposte a taglio cesareo (12/48), con quello rilevato tra le donne che avevano partorito per via vaginale (5/66) pari al 7,6%, è stato rilevato un maggior rischio tra le donne cesarizzate (RR: 1,9; IC 95%: 1,3-2,8). Il rischio assoluto di isterectomia dopo embolizzazione è pari a 68 (23-136) casi in più ogni 1.000 cesarei rispetto al parto vaginale. A seguito delle embolizzazioni, 15 donne (13,2%) hanno riportato complicazioni (12 casi di sintomi e segni di infezione di cui 9 dopo TC, 2 casi di disturbi ischemici e 1 caso di sindrome da distress respiratorio). La durata media dell'ospedalizzazione è stata pari a 7 giorni (range: 1-38 giorni). Lo studio conclude che la fertilità è stata conservata nell'83,3% (95/114) delle donne sottoposte a embolizzazione, ma non definisce la modalità con cui le pazienti sono state seguite nel tempo, né come sia stata valutata la loro fertilità dopo l'intervento.

Alcuni degli studi di coorte e delle serie di casi retrospettive condotte rispettivamente in Francia (**Hardeman 2010; Poujade 2012; Sentilhes 2009; Fiori 2009; Gaia 2008; Chauleur 2008; Touboul 2008**), Corea del Sud (**Kim 2014; Kim 2013; Lee 2012**), Giappone (**Yamasaki 2013; Inoue 2014**) e Stati Uniti (**Ganguli 2010**) riportano una percentuale di successo della procedura compresa tra il 58% e il 100%. Tuttavia si tratta di un esito per il quale le prove di efficacia risultano sistematicamente di bassa qualità a causa delle piccole dimensioni dei campioni presi in esame, dell'assenza di gruppi di confronto e di standardizzazione delle procedure di selezione delle pazienti, oltre a una variabilità nella definizione della gravità dell'EPP e delle tecniche

e del *management* di seconda linea utilizzati. Il rapporto di *technology assessment* dell'AHRQ, alla luce di questi dati, stima un tasso mediano di efficacia pari all'89%.

Solo 2 serie di casi retrospettive analizzano i dati stratificando il tasso di successo per modalità del parto ed entrambe non riportano un RR statisticamente significativo. Uno studio del 2013 (Lee 2013) non riporta differenze tra i tassi di successo della procedura dopo parto vaginale (89,5%; 94/105) e dopo taglio cesareo (90,1%; 64/71) stimando un RR: 0,99 (IC 95%: 0,9-1,1). Uno studio (Touboul 2008) descrive il tasso di successo della procedura tra le donne che avevano partorito per via vaginale (78%; 63/81) rispetto a quelle che erano state sottoposte a taglio cesareo (52,4%; 11/21) e riporta un RR: 1,48 statisticamente non significativo (IC 95%: 0,97-2,27). Lo stesso studio confronta il successo della procedura in base all'etiologia dell'EPP e riporta una differenza statisticamente significativa (RR: 2,18, IC 95%: 1,06-4,48) tra le donne che avevano una EPP da atonia uterina rispetto a quelle che avevano sviluppato una EPP a seguito di lacerazioni cervicali o vaginali.

I più frequenti eventi avversi dell'embolizzazione che risultano comparabili negli studi primari osservazionali selezionati (Kim 2014, Hardeman 2010, Sentilhes 2009a, Sentilhes 2009b, Chauleur 2008, Fiori 2009, Gaia 2008, Ganguli 2010, Kim 2013, Lee 2012, Poujade 2012, Touboul 2008, Yamasaki 2013, Lee 2013, Cheong 2014, Inoue 2014, Zwart 2010) comprendono: l'ematoma insorto nella sede della puntura a seguito della procedura di embolizzazione, descritto in percentuali comprese tra l'1 e il 6%, e l'infertilità, riportata in percentuali comprese tra lo 0 e il 43%. Gli studi riportano anche la percentuale di aborto spontaneo (5-21%) e di EPP (5-23%) insorte in gravidanze successive a quella indice.

Isterectomia

Totale studi inclusi	9
Tipologia studi inclusi	1 studio di coorte prospettico, 1 serie di casi prospettica e 7 serie di casi retrospettive
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	Diemert 2012, Greer 1998, NICE 2014, RCOG 2009, Roopnarinesingh 2003

Punti chiave

- Negli studi inclusi il taglio cesareo è la modalità di parto associata più spesso (50-81%) a isterectomia per il controllo di una complicazione emorragica. Le cause di EPP più frequentemente associate al ricorso all'isterectomia sono l'atonia uterina (30-75%) e la placentazione anomala (20-38%);
- la forza delle prove sugli esiti di interesse presi in esame è bassa perché basata su studi osservazionali con campioni di piccole dimensioni, nei quali non è sempre presente una standardizzazione delle procedure di selezione delle pazienti arruolate, né del precedente *management* di prima e seconda linea;
- una serie di casi statunitense (Wright 2010) analizza gli esiti delle isterectomie stratificandoli per volume di attività degli ospedali e, dopo aggiustamento per diverse variabili cliniche e demografiche, le pazienti sottoposte a isterectomia negli ospedali con un alto volume di attività presentano un'incidenza minore di complicazioni chirurgiche perioperatorie (OR: 0,66, IC 95%: 0,47-0,93), un tasso inferiore di ricovero in terapia intensiva (OR: 0,53, IC 95%: 0,34-0,83) e un rischio di mortalità materna inferiore del 71% (OR: 0,29, IC 95%: 0,10-0,88);
- negli studi presi in esame i danni riportati a seguito di isterectomia d'emergenza per il trattamento dell'EPP presentano un'incidenza molto variabile a causa delle non univoche definizioni adottate e della scarsa numerosità dei campioni presi in esame. I danni descritti più frequentemente comprendono emorragie e CID, re-interventi chirurgici, lesioni dell'utero e della vescica e morbosità febbrile.

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio di coorte prospettico *population-based*, di qualità discreta, condotto nei Paesi Bassi (Zwart 2010) confronta gli esiti di embolizzazioni e isterectomie effettuate a seguito di EPP grave. I dati sono stati raccolti mediante un modulo standardizzato, tra il 2004 e il 2006, nei 98 ospedali dotati di ostetricia del Paese. Su un totale di 205 donne, 114 sono state sottoposte a embolizzazione, 108 a isterectomia e 17 a entrambi gli interventi. Oltre il 40% delle donne aveva un'età ≥35 anni, 39,5% era nullipara e il 49,8% aveva partorito mediante taglio cesareo. Tra le donne che hanno subito l'embolizzazione la causa più

frequente dell'EPP era l'atonia uterina (33%), tra quelle isterectomizzate i difetti di placentazione (35%). Tutte le donne avevano ricevuto altri trattamenti prima di sottoporsi agli interventi in esame: ossitocina (>80%), misoprostolo (13%), sulprostone (>50%), sostituti del plasma, plasma congelato e trasfusioni di emazie (>78%) e interventi chirurgici comprese le legature arteriose, le suture di B-Lynch e le revisioni (6 donne nel gruppo delle embolizzazioni e 11 in quello delle isterectomie). Le donne sottoposte a isterectomia hanno richiesto più trasfusioni massive (>8 unità di emazie concentrate) rispetto a quelle del gruppo delle embolizzazioni (RR: 1,5, IC 95%: 1,1-2,1), ma non è chiaro se le trasfusioni siano state effettuate prima o dopo l'intervento. Le isterectomizzate sono state ricoverate più spesso in terapia intensiva (RR: 1,6, IC 95%: 1,1-2,4) e hanno registrato una maggiore durata mediana del ricovero (10 giorni *versus* 7 giorni) rispetto alle donne sottoposte a embolizzazione.

Una serie di casi prospettica *population-based* (Knight 2007), realizzata grazie alla rete UKOSS che coinvolge tutti i 229 punti nascita dotati di ostetricia nel Regno Unito, ha identificato 315 donne sottoposte a isterectomia a seguito di EPP tra febbraio 2005 e febbraio 2006. La definizione di isterectomia adottata dallo studio prevede l'inclusione di tutti gli interventi eseguiti a seguito di parto di un feto o di un neonato. Le EPP che sono esitate in isterectomia erano dovute nel 53% dei casi ad atonia uterina e nel 38% a difetti di placentazione. L'80% delle pazienti avevano partorito mediante un TC, il 16% con parto vaginale spontaneo e il 4% vaginale operativo. Sul totale delle isterectomie eseguite, il 47% è stato totale e il 51% sub-totale. Le donne con diagnosi di placenta accreta presentano un maggior rischio di isterectomia totale (OR: 1,77; IC 95%: 1,03-3,03). Le unità di sangue trasfuse (range 9-12) non differiscono in base alla tipologia di isterectomia eseguita. L'89% delle isterectomie è stato eseguito entro le 24 ore dal parto. Le complicazioni dell'intervento di isterectomia nella casistica dello studio comprendono: 2 (0,006%) decessi materni, 265 (84%) ricoveri in terapia intensiva della durata media di 2 giorni; 62 (20%) interventi chirurgici eseguiti dopo l'isterectomia, di cui il 14% per controllare l'emorragia e il 6% per riparare lesioni d'organo causate dall'isterectomia; 67 (21%) lesioni d'organo sul totale delle isterectomie; 38

di queste lesioni hanno interessato la vescica, 14 l'uretere e 28 le ovaie. Le lesioni vescicali sono risultate significativamente più frequenti in caso di EPP da placenta accreta (OR: 3,41, IC 95%: 1,55-7,48); 53 donne (17%) hanno riportato altra morbosità grave a breve termine come arresto cardiaco, insufficienza renale, eventi tromboembolici, MOF e sindrome da distress respiratorio.

Una serie di casi *population-based* statunitense retrospettiva (Wright 2010) è stata ricostruita attraverso un *database* nazionale validato che raccoglie dati da 500 presidi ospedalieri nel paese. L'obiettivo principale dello studio consiste nel verificare se il volume di isterectomie peri partum degli ospedali presi in esame possa influenzare gli esiti dell'isterectomia in termini di morbosità e mortalità materna. La coorte comprende donne di età pari o inferiore ai 50 anni che sono state sottoposte a isterectomia peri partum entro 2 giorni da un taglio cesareo. Tra il 2002 e il 2007 sono stati identificati 2.209 casi con una percentuale complessiva di morti materne di 1,2% e un tasso di re-intervento compreso tra il 3,2 e il 6,4% ($p=0,02$). Il tasso di ricovero in terapia intensiva è pari rispettivamente al 45%, 39,6% e 27,4% negli ospedali con basso, medio e alto volume di interventi ($p>0,001$). Nelle stime aggiustate per età, etnia, dimensione dell'ospedale, anno della diagnosi e tipo di ospedale non si riscontrano differenze nel tasso di complicazioni intra-operatorie, complicazioni mediche, durata della degenza e trasfusioni in base al volume di attività dell'ospedale. Al contrario, le pazienti sottoposte a isterectomia negli ospedali con un alto volume di attività presentano un'incidenza minore di complicazioni chirurgiche peri-operatorie (OR: 0,66, IC 95%: 0,47-0,93), un tasso inferiore di ricovero in terapia intensiva (OR: 0,53, IC 95%: 0,34-0,83) e un rischio di mortalità materna inferiore del 71% (OR: 0,29, IC 95%: 0,10-0,88).

Una serie di casi *population-based* retrospettiva riporta tutte le isterectomie post partum, effettuate entro 24 ore dal parto, in un ospedale canadese tra il 1999 e il 2006 (Glaze 2008). Attraverso un *database* regionale sono state identificate 87 isterectomie, pari ad un tasso di 0,8/1.000 parti. L'81% delle isterectomie è stato eseguito in pazienti sottoposte a TC. Il 34% delle donne aveva una diagnosi di placenta previa o accreta e il 37% di atonia uterina. Tutte le pazienti avevano ricevuto uterotonici e il 33% ha

subito una legatura delle arterie pelviche. L'86% delle pazienti ha ricevuto trasfusioni di sangue e il 53% è stato ammesso in terapia intensiva. Le complicazioni post operatorie sono state 87, ma non è riportato se siano insorte a seguito dell'isterectomia o di altre cause. Sono stati rilevati 32 casi di anemia, 17 casi di CID, 8 casi di ileo, 7 casi di febbre, 1 caso di depressione, un ematoma e una pneumopatia.

Una serie di casi *population-based* retrospettiva (Sakse 2007) ha esaminato tutte le isterectomie peri partum comprese nel registro nazionale delle nascite ed eseguite in Danimarca dal 1995 al 2004 in 33 ospedali. Lo studio definisce l'isterectomia peri partum quando è stata eseguita nella finestra compresa tra il parto e un mese da esso. Su un totale di 653.482 parti sono state eseguite 152 isterectomie peri partum per controllare una EPP insorta, nel 30% dei casi, a seguito di atonia uterina. Prima di ricorrere all'intervento le donne avevano ricevuto nell'80% dei casi terapia medica con ossitocina, nel 73% dei casi con prostaglandine, nel 43% misoprostolo e nella stessa percentuale ergotamina. Il 21% delle pazienti era stata sottoposta a legatura dei vasi pelvici e un altro 21% a suture uterine compressive secondo B-Lynch. L'isterectomia è stata eseguita più frequentemente in pazienti sottoposte a TC rispetto a quelle che avevano partorito spontaneamente (RR: 11,1 IC 95%: 7,9-15,6; $p < 0,001$). Sedici donne (11%) sono state sottoposte a un altro intervento chirurgico dopo l'isterectomia e due sono decedute. Le altre complicazioni post isterectomia riportate nello studio sono: 13 infezioni, 10 lesioni vescicali, 8 ooforectomie, 3 lesioni dell'uretere, 3 ascessi e 1 embolia.

Una serie di casi retrospettiva (Kim 2014) di bassa qualità, realizzata in Corea del Sud, include donne con EPP sottoposte a embolizzazione delle arterie uterine (vedi Embolizzazione delle arterie uterine, pag. 82) o a isterectomia post partum. Tutte le pazienti erano state trattate precedentemente con uterotonici, massaggio uterino, trasfusioni (escluse le pazienti testimoni di Geova) e rimpiazzo dei liquidi. Tra le 121 pazienti con EPP primaria, di cui 8 testimoni di Geova, 61 sono state sottoposte a isterectomia. La causa principale dell'emorragia era l'atonia uterina (75,4%) e nel gruppo delle donne isterectomizzate l'incidenza di CID, ipotensione, tachicardia, maggiore perdita ematica preoperatoria e necessità di trasfusioni, è risultata

maggiore rispetto al gruppo di donne sottoposte a embolizzazione arteriosa ($p < 0,001$). Il tasso di successo dell'isterectomia è stato pari al 93%. Tra le complicazioni descritte nello studio, dopo l'isterectomia 39 donne sono state ricoverate in terapia intensiva, 57 hanno ricevuto trasfusioni di sangue e 4 sono state sottoposte a embolizzazione arteriosa per persistenza del sanguinamento dei vasi legati.

Nel Regno Unito (Lone 2009) è stata presa in esame una serie retrospettiva di casi di isterectomia d'emergenza, definita come intervento eseguito dopo 24 settimane complete di gestazione fino a 6 settimane dopo il parto, raccolti in un singolo punto nascita tra il 1989 e il 2009. La quasi totalità delle isterectomie (50/52) sono state effettuate a seguito di grave EPP in pazienti sottoposte precedentemente a diversi interventi terapeutici (52 trattamenti con ossitocina, 46 compressioni bimanuali, 28 legature arteriose, 18 tamponamenti uterini, 17 *balloon* intrauterini e 15 suture di B-Lynch, e 2 trattamenti con rFVIIa). Nell'analisi multivariata la placenta previa, i precedenti tagli cesarei, l'EPP primaria e il fallimento dell'induzione sono risultati fattori di rischio statisticamente significativi per l'isterectomia ($p < 0,01$). Le complicazioni associate all'isterectomia nella serie retrospettiva comprendono: 1 caso (1,9%) di morte materna, 39 casi (75%) di trasferimento in terapia intensiva, 15 casi (28,8%) di re-intervento chirurgico, 11 casi (21%) di CID, 2 casi (3,8%) di insufficienza renale e 11 casi (21%) di infezione. Gli autori non distinguono le complicazioni attribuibili all'isterectomia da quelle secondarie ad altre cause come, ad esempio, l'insufficienza renale.

Negli Stati Uniti (Forna 2004) è stata presa in esame una serie retrospettiva di casi di isterectomia, definita come intervento eseguito nello stesso ricovero del parto, raccolti in un singolo ospedale tra il 1990 e il 2002. Sono state identificate 55 isterectomie peri partum di emergenza, di cui 17 a seguito di parto vaginale (0,8/1.000 parti) e 38 dopo cesareo (3,8/1.000 cesarei). Le indicazioni più frequenti all'isterectomia sono state l'atonia uterina (56,4%), la placenta accreta (20%) e le infezioni (10,9%). L'isterectomia è stata totale nel 50,9% e subtotale nel 49,1% dei casi. Prima dell'isterectomia 15 donne (27%) avevano subito un intervento di legatura arteriosa e una paziente la legatura dell'ipogastrica. Le pazienti hanno riportato una media di $2,1 \pm 1,2$ complica-

Danni riportati negli studi a seguito di isterectomia d'emergenza per il trattamento dell'EPP

(fonte: Akinbiyi 2004)

Danni	Numero di studi	Incidenza
Lesioni dell'uretere	6	0,4-41%
Qualsiasi infezione	5	7-54,6%
Re-intervento*	5	1,8-29%
Lesioni della vescica	5	6-12%
Febbre	3	8-55%
Trombosi venosa profonda/embolia polmonare	3	1-3%
Effetti psicologici	2	3,6-23%
Ileo	2	3-10,9%
CID	2	20-21%

*In uno studio i tassi di reintervento potrebbero includere anche le riammissioni ospedaliere, i decessi, gli ematomi, la deiscenza della sutura, l'ipokaliemia e la trombosi della vena ovarica.

zioni post-operatorie, principalmente a carattere emorragico (98%) o infettivo (54,6%). Sono state registrate 2 morti materne e 3 decessi perinatali.

Una revisione retrospettiva canadese di bassa qualità (Akinbiyi 2004) ha incluso 56 isterectomie d'emergenza eseguite su 30.290 parti assistiti in un ospedale tra il 1965 e il 1993. In 50 casi (89,3%) è stata eseguita un'isterectomia totale e in 6 casi (10,7%) subtotale. Lo studio descrive i danni secondari all'intervento che includono morbosità febbrile nel 55% dei casi (n=31), danni ureterali 41% (n=23), trasfusione di sangue 36% (n=20), insufficienza renale 34% (n=19) infezione della sutura 30% (n=17) e disturbi psicologici 23% (n=13).

Tessuto

• **Quesito 8 • Quali interventi sono efficaci nella prevenzione e nel trattamento della EPP nel mancato distacco della placenta?**

Ritenzione di tessuti amniocoriali

Totale studi inclusi	1
Tipologia studi inclusi	1 revisione sistematica di studi osservazionali
Altri documenti di riferimento esaminati	RCOG 2011, NICE 2014

Punti chiave

- Gli interventi per la ritenzione di frammenti placentari o di membrane in caso di EPP primaria sono rappresentati dallo svuotamento manuale della cavità uterina e/o da *curettage*, ma non sono disponibili prove che indichino un trattamento più efficace dell'altro;
- un piccolo studio prospettico riporta, dopo *curettage* eseguito entro 24 ore dal parto, la persistenza di materiale residuo e/o l'insorgenza di aderenze in circa metà dei casi.

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica (Hooker 2016) ha confrontato il trattamento per ritenzione di prodotti del concepimento con *curettage* o isteroscopia prendendo in considerazione l'esito fertilità successiva. La revisione sistematica ha incluso 10 studi osservazionali condotti in donne trattate sia dopo parto che dopo aborto spontaneo, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi (emorragia postparto, infezioni, etc.) e dall'epoca di intervento (da <1 giorno dal parto fino a 180 giorni dopo). La presenza di aderenze intrauterine è risultata maggiore nel gruppo trattato con *curettage* rispetto al gruppo di donne trattato mediante tecnica isteroscopica (30% *versus* 13%), ma non sono state rilevate differenze nei successivi concepimenti, nati vivi o aborti spontanei.

La revisione sistematica comprende un unico studio prospettico (n=100) in cui è stato valutato l'esito di un *curettage* eseguito entro 24 ore dal parto per persistenza di materiale amniocoriale dopo rimozione manuale della placenta (89

donne) o per EPP (11 donne) (Hrazdirova 2012). Un'isteroscopia, eseguita a 3-4 mesi di distanza, ha rilevato la presenza di aderenze in 18% (gravi in 5%) dei casi, la presenza di tessuto residuo in 33% (considerevole in 10%) dei casi, entrambi i reperti in 6% dei casi.

Trattamento con uterotonici in caso di mancato distacco della placenta

Totale studi inclusi	4
Tipologia studi inclusi per trattamento	4 revisioni sistematiche di RCT
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	Cheung 2011, NICE 2014, WHO 2012

Punti chiave

- Non sono disponibili prove di efficacia a favore di un uso routinario di farmaci uterotonici o nitroglicerina – per via intramuscolare, endovenosa o intraombelicale – in presenza di placenta ritenuta.

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica (Duffy. 2015) che include 10 studi clinici randomizzati controllati (RCT) (n=1.683) ha confrontato uterotonici e placebo e non ha rilevato differenze statisticamente significative nella frequenza di rimozione manuale della placenta (valutato un esito critico per questa linea guida) in donne trattate con ossitocina (10 RCT; 55% *versus* 60%; RR: 0,86; IC 95%: 0,73-1,02); prostaglandine (4 RCT, 44% *versus* 55%; RR: 0,82; IC 95%: 0,58-1,15); nitroglicerina (1 RCT; 85% *versus* 80%; RR: 1,06; IC 95%: 0,80-1,41); ossitocina e nitroglicerina (2 RCT; 52% *versus* 79%; RR: 0,23; IC 95%: 0,01-8,48).

Una revisione sistematica di RCT (Abdel-Aleem 2015) ha incluso tre RCT (n=175) di confronto fra nitroglicerina verso placebo. Non sono state osservate differenze tra nitroglicerina e placebo nella frequenza di rimozione manuale

della placenta (3 RCT, n=175; RR: 0,83, IC 95%: 0,47-1,46), grave emorragia post partum (2 RCT, n=150; RR: 0,93; IC 95%: 0,62-1,39), emotrasfusione (1 RCT, n=40; RR: 1,00, IC 95%: 0,07-14,90). La somministrazione di nitroglicerina non è risultata associata ad aumento di cefalea (3 RCT, n=174; RR: 1,09, IC 95%: 0,80-1,47), ma a una statisticamente significativa diminuzione, anche se lieve, della pressione arteriosa (1 RCT, n=24; differenza media, MD: -3,75, IC 95%: -7,47, -0,03) e a un aumento statisticamente significativo della frequenza cardiaca (battiti al minuto) (MD 6,00, IC 95%: 3,07-8,93).

Una revisione sistematica (Grillo-Ardila 2014) ha incluso tre RCT (n=244) che hanno confrontato l'uso di prostaglandine (o analoghi delle prostaglandine) con placebo, gestione di attesa, farmaci tocolitici, eventuali altre prostaglandine o interventi chirurgici per il trattamento della placenta ritenuta dopo parto vaginale di feto singolo nato vivo a età gestazionale ≥20 settimane. Tutti gli studi sono stati considerati ad alto rischio di *bias*. Le prostaglandine utilizzate sono l'analogo di PGE₂ (sulprostone) in 50 partecipanti e l'analogo di PGE₁ (misoprostolo) in 194 partecipanti, alla dose di 250 µg e 800 µg, rispettivamente. Relativamente agli esiti considerati *critici* per questa linea guida, rispetto al placebo, le prostaglandine non sono risultate superiori nel ridurre il tasso di rimozione manuale di placenta (RR: 0,82; IC 95%: 0,54-1,27), grave emorragia post-partum (RR: 0,80; IC 95%: 0,55-1,15), emotrasfusione (RR: 0,72; IC 95%: 0,43-1,22), perdita ematica media (DM -205,26 ml; IC 95%: -536,31, 125,79). Fra gli esiti avversi – considerati importanti per questa linea guida – non sono state registrate differenze statisticamente significative nella frequenza di vomito, mal di testa, dolore e nausea nel tempo intercorso fra somministrazione e uscita dalla sala parto, con l'eccezione dei brividi, più frequenti in donne cui erano state somministrate prostaglandine (RR: 10,00; IC 95%: 1,40-71,49). Gli studi non hanno considerato gli esiti mortalità materna e necessità di ulteriori uterotonici.

Una quarta revisione sistematica è stata identificata consultando la bibliografia. La revisione (Nardin 2012) ha incluso 9 RCT (n=1.118) – 4 dei quali (n=312) condotti in paesi industrializzati, e ha valutato l'efficacia di trattamenti per via

ombelicale con quattro confronti. Un confronto (6 RCT; n=394) fra iniezione ombelicale di soluzione salina e ossitocina *versus* sola ossitocina, non ha rilevato differenze in alcuno degli esiti critici (emotrasfusione, perdita ematica, rimozione manuale della placenta). Non sono state osservate differenze neppure nell'analisi per sottogruppi in base alla quantità totale di soluzione somministrata o al dosaggio di ossitocina. Gli altri confronti – iniezione in vena ombelicale di sola ossitocina *versus* iniezione in vena ombelicale di placebo (acqua), dopo iniezione endovenosa di uterotonico; iniezione in vena ombelicale di soluzione salina più ossitocina *versus* iniezione intramuscolare/endovenosa di uterotonico – comprendono solo uno studio ciascuno, e non forniscono informazioni rilevanti.

Confronto con altri documenti/LG

NICE (NICE 2014):

- in presenza di placenta ritenuta, assicurare un accesso endovenoso e spiegare alla donna perché questo è necessario;
- in presenza di placenta ritenuta, non somministrare farmaci attraverso la vena ombelicale;
- in presenza di placenta ritenuta, non utilizzare di routine farmaci ossitocici per via endovenosa;
- in presenza di placenta ritenuta e sanguinamento eccessivo, somministrare farmaci ossitocici per via endovenosa;
- in presenza di placenta ritenuta e di condizioni allarmanti per la salute della donna: offrire una esplorazione genitale per valutare la necessità di una rimozione manuale della placenta;
- spiegare come la valutazione possa essere dolorosa e consigliare l'analgesia;
- se, durante la valutazione, la donna segnala che l'analgesia è insufficiente, interrompere l'esame e risolvere il problema;
- non effettuare l'esplorazione uterina o la rimozione manuale della placenta senza anestesia.

WHO (WHO 2012):

- in assenza di espulsione spontanea della placenta, si raccomanda ossitocina 10 UI per via endovenosa o intramuscolare, in combinazione con trazione controllata del funicolo. **Raccomandazione debole, qualità molto bassa;**

raccomandazione formulata per consenso, poiché non sono disponibili prove di efficacia a sostegno dell'uso di uterotonici per il trattamento di placenta ritenuta in assenza di emorragia. In assenza di emorragia, la donna dovrebbe essere tenuta in osservazione per ulteriori 30 minuti, oltre i primi 30 minuti dopo l'espulsione del feto, prima di procedere a rimozione manuale della placenta;

- in presenza di placenta ritenuta, non è raccomandata la somministrazione di ergometrina perché può causare contrazioni uterine tetaniche che possono ritardare l'espulsione della placenta. **Raccomandazione debole, qualità molto bassa;**
- in presenza di placenta ritenuta non è raccomandata la somministrazione di prostaglandina PGE₂_{alfa} (dinoprostone o sulprostone). **Raccomandazione debole, qualità molto bassa; raccomandazione basata su assenza di prove e segnalazione di esiti avversi, in particolare cardiaci;**
- in occasione di rimozione manuale della placenta, è raccomandata una singola dose di antibiotici (ampicillina o cefalosporine di prima generazione). **Raccomandazione debole, qualità molto bassa; questa raccomandazione deriva da prove indirette, in considerazione del beneficio della profilassi antibiotica rilevati in studi su taglio cesareo e aborto, o studi osservazionali di altre manipolazioni intrauterine.**

Placentazione anomala invasiva

- **Quesito 9• Quali strumenti sono efficaci nell'identificare le donne a rischio di EPP per placentazione anomala invasiva?**

Totale studi inclusi	15
Tipologia studi inclusi	5 revisioni narrative, 5 revisioni sistematiche, 3 studi di coorte prospettici, 2 studi di coorte retrospettivi
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	RCOG 2009, ACOG 2012 (<i>reaffirmed</i> 2015), Collège national des gynécologues et obstétriciens français 2016

Punti chiave

- La placentazione anomala invasiva è una condizione gravata da alte mortalità e morbosità materne, anche in strutture dotate di risorse professionali e strutturali ottimali;
- i principali fattori di rischio per placentazione anomala invasiva sono la placenta previa e il precedente taglio cesareo; altri fattori di rischio riportati sono età materna superiore a 35 anni, multiparità, fecondazione *in vitro*, anamnesi di chirurgia uterina con interessamento sia del miometrio che dell'endometrio, anamnesi di revisione della cavità uterina e di placenta accreta;
- la diagnosi prenatale permette di programmare la presa in carico multidisciplinare e consente la programmazione del parto in un ospedale con le risorse e le competenze necessarie; questi interventi sono associati a prognosi migliore;
- nella placentazione anomala invasiva sono efficaci sia il cesareo demolitore, che il trattamento conservativo;
- non sono disponibili conoscenze sufficientemente robuste da consentire di raccomandare una strategia nei confronti di un'altra;
- in caso di placentazione anomala invasiva diagnosticata al momento del parto, il tentativo di rimozione forzata della placenta va evitato, il trattamento dell'eventuale emorragia è analogo a quello di altre cause di EPP, ma gli ossitocici ripetuti sono meno efficaci.

Descrizione narrativa delle prove

Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per placentazione anomala invasiva, identificati in un documento di *background* per la linea guida francese sull'EPP (Sentilhes 2016) sono la placenta previa e il precedente taglio cesareo. Altri fattori di rischio riportati sono età materna superiore a 35 anni, multiparità, fecondazione *in vitro*, anamnesi di chirurgia uterina con interessamento sia del miometrio che dell'endometrio, anamnesi di revisione della cavità uterina e di placenta accreta (Kayem 2014). In uno studio realizzato in un singolo presidio ospedaliero (62 placente accrete confermate istologicamente in 155.670 parti, pari a 1/2510) è stato stimato un rischio relativo di placentazione anomala invasiva in presenza di placenta previa *versus* placentazione

normale pari a 20,7 (IC 95%: 9,4, 45,2). In caso di placenta previa impiantata a livello di cicatrice uterina *versus* assenza di cicatrice uterina, il rischio relativo di placentazione anomala è pari a 4,5 (IC 95 %: 1,7-12,1) (Miller 1997).

Uno studio di popolazione del Regno Unito ha identificato come fattori di rischio per placentazione anomala il precedente taglio cesareo (OR agg: 14,41, IC 95%: 5,63-36,85), altra precedente chirurgia uterina (OR agg: 3,40, IC 95%: 1,30-8,91), fecondazione *in vitro* (OR agg: 32,13, IC 95%: 2,03-509,23) e placenta previa diagnosticata prima del parto (OR agg: 65,02, IC 95%: 16,58-254,96). È stato osservata anche un'aumentata probabilità di placenta accreta/incrcta/percreta associata all'aumentare dell'età in donne senza precedente taglio cesareo (OR agg: 1,30, IC 95%: 1,13-1,50 per ogni anno di età) (Fitzpatrick 2012).

In Thurn 2015 (non compreso in Kayem e Keita 2014), la placenta previa è risultata il singolo e più frequente fattore di rischio, riportato nel 49% di tutti i casi di placentazione anomala invasiva. Il rischio di placentazione anomala invasiva, dopo precedente taglio cesareo, è risultato aumentato da 7 volte dopo un precedente taglio cesareo a 56 volte dopo 3 o più tagli cesarei. L'anamnesi di precedente EPP è risultata associata a un rischio aumentato di 6 volte (IC 95%: 3,7-10,9) di placentazione anomala invasiva. Circa il 70% dei casi di placentazione anomala invasiva non erano stati diagnosticati ante partum. Di questi casi non diagnosticati, il 39% aveva avuto un precedente taglio cesareo e il 33% presentava placenta previa nella gravidanza attuale.

Diagnosi prenatale

La diagnosi prenatale della placentazione anomala invasiva permette di programmare una presa in carico multidisciplinare, che è risultata associata a una migliore prognosi (Kayem 2014). Nello studio di popolazione condotto nel Regno Unito, la diagnosi prenatale, avvenuta nel 50% dei casi (n=66), è risultata associata a una riduzione del rischio di emorragia per EPP (29% *versus* 94%, p=0,01) (Fitzpatrick 2014).

Agli ultrasuoni, i risultati suggestivi di placentazione anomala invasiva variano e dipendono dall'età gestazionale e dallo sviluppo della placenta (Silver 2015, Barbour 2015).

I criteri ecografici per la diagnosi di placentazione anomala invasiva, descritti convenzio-

nalmente, sono l'assenza di bordo ipocogeno tra placenta e miometrio, un'interruzione della zona iperecogena all'interfaccia tra sierosa e vescica, la presenza di un aspetto pseudotumorale della placenta, e la presenza di lacune vascolari placentari. L'analisi multivariata di 229 esami ultrasonografici in 55 pazienti con placenta accreta e 56 controlli ha osservato, in 1.374 osservazioni indipendenti, nei veri positivi ($n=371$, 27,0%), una maggiore probabilità di lacune vascolari placentari (OR: 1,5, IC 95%: 1,4-1,6), una perdita di zona sono-lucente retroplacentare (OR: 2,4, IC 95%: 1,1-4,9) o anomalie al *color doppler* (OR: 2,1, IC 95%: 1,8-2,4) (Bowman 2014).

L'ecografia con scala di grigi ha mostrato una sensibilità compresa fra 77% e 86%, una specificità compresa fra 96% e 98%, un valore predittivo positivo fra 63% e 88% e un valore predittivo negativo fra 95% e 98% (ACOG 2012).

La linea guida del *Collège national des gynécologues et obstétriciens français* (Sentilhes 2016), sulla base di una revisione sistematica della letteratura (Kayem 2014), indica che la diagnosi può essere suggerita da una combinazione di immagini 2D e *color doppler* a ultrasuoni. Studi prospettici, singolo- o multi-centrici, riportano valori predittivi dell'indagine ultrasonografica diversi, in parte a causa dei limiti metodologici dei lavori per le limitate dimensioni, e l'inclusione di popolazioni a diversi livelli di rischio per placentazione anomala invasiva. Il valore predittivo della diagnostica per immagini al di fuori di centri di livello superiore non è conosciuto.

L'accuratezza diagnostica della risonanza magnetica è stata valutata in una revisione sistematica (18 studi, $n=1.010$ gravidanze a rischio per placentazione anomala invasiva). I valori combinati osservati sono: sensibilità: 94,4% (IC 95%: 86,0-97,9), specificità: 84,0% (IC 95%: 76,0-89,8); rapporto di verosimiglianza positivo, LR+: 5,91 (IC 95%: 3,73-9,39); rapporto di verosimiglianza negativo, LR-: 0,07 (IC 95%: 0,02-0,18), senza differenze statisticamente significative fra ecografia e risonanza magnetica in sensibilità ($p=0,24$) o specificità ($p=0,91$) del test (D'Antonio 2014). La risonanza magnetica può essere utile per confermare il sospetto diagnostico formulato sulla base della indagine ultrasonografica (ACOG 2012).

Trattamento

Il trattamento ante- e intra-partum della

placentazione anomala invasiva non è standardizzato, non sono disponibili studi randomizzati e controllati che dimostrino che una strategia è superiore alle altre, e la gestione di questa condizione è basata su serie retrospettive di casi – spesso di piccole dimensioni – opinione di esperti e numerosi *bias*. Vi è un generale consenso che – per contenere mortalità e morbosità materne – il parto debba avere luogo in un ospedale con le risorse e le competenze necessarie, che includono centro trasfusionale, anestesisti con esperienza nella cura di pazienti ostetriche in condizioni critiche e chirurghi con esperienza in spazio retroperitoneale, vescica, uretere, e intestino. Diversi studi indicano che l'approccio multidisciplinare in un centro di livello superiore può migliorare i risultati, benché, anche in presenza di adeguata pianificazione e con una gestione ottimale, siano ancora possibili rilevante mortalità e morbosità (Silver 2015, Barbour 2015).

Il trattamento di scelta, in assenza di desiderio di ulteriori gravidanze, è rappresentato dal cesareo demolitore. In questo caso, la placenta va lasciata *in situ*, ma, in assenza di emorragia massiva, viene riferita la possibilità di effettuare un tentativo prudente di rimozione della placenta, dopo iniezione di 5 UI di ossitocina, e mediante trazione controllata del cordone, dal momento che l'assenza di placentazione anomala invasiva è stata riportata nel 29% dei casi diagnosticati. Non disponiamo di conoscenze sul rapporto benefici/danni di interventi complementari preoperatori come sonde ureterali, palloncini intravascolari iliaci o embolizzazione preventiva (Kayem 2014).

Il trattamento conservativo è possibile, lasciando la placenta *in situ*. Anche in questo caso, non disponiamo di conoscenze sul rapporto benefici/danni di interventi profilattici come legatura o embolizzazione arteriosa (Kayem 2014). In una revisione sistematica che ha incluso dieci studi di coorte e 50 serie di casi, al trattamento conservativo senza altri interventi sono risultate associate 55/287 (19%) isterectomie secondarie, 1/295 (0,3%) casi di mortalità materna, 44/49 (90%) casi di ripresa del ciclo mestruale e 24/36 (67%) successive gravidanze. Alla placenta *in situ* con embolizzazione delle arterie uterine sono risultate associate 8/45 (18%) isterectomie secondarie, 8/13 (62%) casi di ripresa delle mestruazioni

e 5/33 (15%) successive gravidanze. Con trattamento conservativo e metotrexato sono state osservate 1/16 (6%) isterectomie secondarie, 4/5 (80%) successive mestruazioni e 1/2 (50%) successive gravidanze. Con placenta lasciata *in situ* accompagnata da suture emostatiche, legature arteriose o *balloon* si sono osservate 24/77 (31%) isterectomie secondarie, due casi di mortalità materna 2/55 (4%), successive mestruazioni in 28/34 (82%) e successive gravidanze in 19/26 (73%) (Bisschop 2011).

È possibile anche un trattamento conservativo con parziale resezione della parete uterina sede della invasione anomala dopo scollamento della vescica e ricostruzione della parete uterina anteriore residua, realizzabile in uno o due tempi (Palacios-Jaraquemada 2013). Analogamente, la *Triple P procedure* prevede (1) la localizzazione preoperatoria della placenta e l'estrazione del feto per via addominale attraverso un'incisione sovrastante il bordo della placenta; (2) la devascularizzazione pelvica mediante gonfiamento di *balloon* pre-posizionato in entrambe arterie iliache interne; (3) la non-separazione placentare con escissione miometriale e ricostruzione della parete uterina. Quando la placenta percreta invade la parete vescicale, la porzione invasiva di placenta viene lasciata *in situ* e viene utilizzata localmente una polvere emostatica per raggiungere l'emostasi del letto placentare. In uno studio di coorte che ha confrontato gli esiti dopo introduzione della procedura (Teixidor Viñas 2015), la diagnosi di placenta percreta veniva confermata in 6 (54,5%) donne nel gruppo di controllo e in 13 (68,4%) nel gruppo di intervento. La perdita ematica stimata media non ha mostrato differenze statisticamente significative fra i due gruppi, ma le frequenze di EPP e isterectomia sono risultate inferiori, in misura statisticamente significativa, nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (EPP: 15,8% *versus* 54,5%; $p=0,035$; isterectomia: 0,0% *versus* 27,3%; $p=0,045$, rispettivamente).

Le terapie con metotrexato e sulprostone non sono state valutate (Kayem 2014). Il tempo di riassorbimento placentare o di desquamazione e espulsione varia da 4 settimane a 9-12 mesi, con una media di 6 mesi; le complicazioni riportate come più frequenti sono EPP secondaria, CID, endometrite e sepsi (Fox 2015).

In caso di placentazione anomala invasiva

diagnosticata al momento del parto, il tentativo di rimozione forzata della placenta va evitato, e la scelta fra trattamento conservativo e isterectomia dipende dall'entità della perdita ematica e dalla condizione emodinamica della donna. In presenza di grave EPP, il trattamento è quello delle altre cause, con esclusione del ripetuto ricorso agli uterotonici, che in questa condizione non sono efficaci (Kayem 2014).

La più recente fra le linee guida fondate sulle prove pubblicate (Sentilhes 2016) fornisce, per consenso professionale o sulla base dell'esperienza del gruppo multidisciplinare, queste raccomandazioni:

- le decisioni devono essere condivise con i genitori e le modalità valutate caso per caso, tenendo in considerazione età gestazionale, organizzazione dell'ospedale e rischio di emorragia;
- il parto dovrebbe essere pianificato fra 34⁺⁰ e 38⁺⁰ settimane di età gestazionale;
- nel trattamento della placentazione anomala invasiva non si devono utilizzare manovre e tecniche di estrazione forzata della placenta;
- se si sospetta una placentazione anomala invasiva e si programma un cesareo demolitore, l'intervento deve essere eseguito in una sede con risorse professionali e strutturali adeguate: chirurgo ginecologo, anestesista, disponibilità di chirurgo urologo o gastroenterista, emoteca, unità di terapia intensiva;
- il trattamento conservativo è possibile nelle donne che lo desiderano, dopo avere ricevuto le informazioni relative al rischio di ricorrenza e alle complicazioni associate;
- in questo caso, l'uso di metotrexato non è raccomandato;
- se la placentazione anomala invasiva viene diagnosticata al momento del parto, è raccomandato non tentare di estrarre forzatamente la placenta;
- sono possibili sia il cesareo demolitore che il trattamento conservativo;
- la disponibilità tempestiva di prodotti del sangue deve essere verificata con l'emoteca;
- in presenza di grave rischio emorragico, può essere scelta l'anestesia generale per evitare conversioni di emergenza in condizioni di difficoltà;
- può essere scelta anche l'anestesia spinale, quella epidurale o la loro combinazione.

Appendice 3

Assistenza post natale nelle donne con EPP e gestione del rischio clinico

Il monitoraggio nel post partum

- **Quesito 10** • Quali azioni sono efficaci nel monitoraggio del post partum in pazienti con diagnosi di EPP?

Totale studi inclusi	4
Tipologia studi inclusi	1 studio retrospettivo di validazione, 1 studio prospettico di validazione, 1 studio prospettico di coorte e pre-post, 1 studio trasversale
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	ACOG 2014, NICE 2014, WHO 2013, Lewis 2007, Cantwell 2011, Friedman 2015, Mhyre 2014

Punti chiave

- Nell'immediato post partum è mandatorio monitorare e documentare in cartella clinica i parametri vitali (coscienza, temperatura, polso, frequenza respiratoria, pressione arteriosa), il tono uterino, le lochiazioni, i traumi vulvo-vaginali, la funzione vescicale, il dolore e lo stato psico-emotivo di tutte le donne al fine di evidenziare precocemente sintomi e segni clinici di emorragia;
- l'adozione di schede di monitoraggio per l'individuazione precoce di condizioni cliniche critiche è oggi promossa, anche se ancora in fase di perfezionamento e validazione.

Descrizione narrativa delle prove

Uno studio prospettico di validazione (Singh 2012) ha valutato la capacità del MEOWS (*Modified Early Obstetric Warning Score*), così come proposto nel *Report 2003-2005* del CEMACH (Lewis 2007), di predire la comparsa di morbosità materna, misurandone sensibilità, specificità e valori predittivi. A tal scopo sono stati inclusi prospetticamente per un periodo di

2 mesi tutti i ricoveri ostetrici in donne tra le 20 settimane di gravidanza e le 6 settimane post partum. La definizione di morbosità materna, concordata tra gli autori all'inizio dello studio, includeva emorragia ostetrica, preeclampsia severa, infezione, tromboembolismo e altre condizioni più rare. Su un totale di 673 pazienti arruolate e monitorate tramite MEOWS, 86 donne (13%) sono andate incontro a morbosità, e 200 (30%) sono risultate positive allo screening mediante MEOWS (1 parametro di allerta rosso o 2 parametri gialli alterati). Il MEOWS ha dimostrato una sensibilità dell'89%, una specificità del 79%, un valore predittivo positivo pari al 39% e negativo pari al 98% nel predire la comparsa di morbosità materna.

Uno studio retrospettivo di validazione (Carle 2013) ha utilizzato un totale di 4.440 casi di ricoveri ostetrici in Unità di Terapia Intensiva, identificati tramite il database dell'*Intensive Care National Audit and Research Centre* del Regno Unito, per disegnare un *early warning system* (EOWS) su 2.240 casi e poi validare il nuovo strumento e il sistema precedentemente proposto dal CEMACH nel *Report 2003-2005* (Lewis 2007) su altri 2.200 casi. L'*end point* nella validazione degli strumenti era la capacità dei parametri di monitoraggio rilevati nelle prime 24 ore di ricovero in terapia intensiva e inclusi negli EOWS di predizione della morte materna. Tanto il nuovo modello proposto dagli autori, quanto il sistema precedentemente proposto dal CEMACH, sono risultati altamente predittivi, con curve ROC rispettivamente di 0,96 (IC 95%: 0,92-0,99) e 0,94 (IC 95%: 0,88-0,99).

Uno studio di coorte di validazione pre-post statunitense (Shields 2016) ha valutato prospetticamente l'utilizzo di una forma modificata di EOWS, il *Maternal Early Warning Trigger* (MEWT), nel ridurre le condizioni di grave morbosità materna. Dopo lo sviluppo del *tool*, e una fase preliminare di osservazione degli esiti per un periodo di 24 mesi, il MEWT è stato introdotto nella pratica clinica come progetto pilota in 6 dei 29 ospedali partecipanti al progetto, per un periodo di 13 mesi. Raccomandazioni sul *management* e le valutazioni da effettuare in caso di alterazione dei parametri d'allarme venivano

fornite agli operatori come guida all'utilizzo del sistema di monitoraggio. La valutazione dell'efficacia del *tool* nel ridurre gli esiti materni avversi veniva effettuata sia confrontando gli esiti prima e dopo l'introduzione del *tool* nei centri pilota (studio pre-post), sia confrontando gli esiti dei centri pilota con quelli della popolazione dei centri non-pilota. Variabili di esiti sono state considerate le condizioni di morbosità materna severa definite dal *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), un esito composito di morbosità materna e il ricovero in Unità di terapia Intensiva. Nel periodo in esame nei centri pilota sono stati assistiti 36.832 parti (24.221 prima e 12.611 dopo l'introduzione del *tool*), mentre nei centri non pilota i parti sono stati 146.359 (95.718 prima e 50.641 dopo l'introduzione del *tool*). L'utilizzo del MEWT è risultato associato a una significativa riduzione nella morbosità severa ($p<0,01$) e dell'esito composito ($p<0,001$), sia nel confronto pre-post all'interno dei centri pilota, che nel confronto con i centri non-pilota.

Uno studio trasversale mediante indagine (Isaacs RA 2014) ha valutato nel Regno Unito l'utilizzo di EOWS nelle maternità del Regno Unito, interrogando tramite questionario elettronico 205 direttori di servizi di anestesia in ostetricia. Benché la risposta al questionario sia stata parziale (63%), il 100% dei medici intervistati ha confermato l'utilizzo delle EOWS nella propria struttura, e il 91% si è detto convinto dell'utilità di tali strumenti nel ridurre la morbosità materna. Dal questionario sono tuttavia emerse le principali barriere all'implementazione di tali strumenti, in particolare da parte dello *staff*, e la necessità di *training* per un utilizzo ottimale. Sono inoltre risultate evidenti la mancanza di uniformità degli strumenti utilizzati nelle diverse Unità e lo scarso utilizzo nelle *midwife-led Units* (38%) e nel territorio (16%), contesti nei quali si concentra la gestione delle gravidanze a basso rischio, ed è più marcata la necessità di non intervento nel rispetto della fisiologia.

Trattamento dell'anemia nel post partum

• **Quesito 11 • Quali interventi sono efficaci nel trattamento dell'anemia acuta dopo la stabilizzazione di una EPP maggiore?**

Totale studi inclusi	2
Tipologia studi inclusi	2 RCT
Altri studi e documenti di riferimento pertinenti esaminati	RCOG n.47; Milman, 2011; Milman, 2012; Dodd et al., 2004; Bergmann et al., 2010

Punti chiave

- L'anemia del post partum secondaria alla perdita ematica in donne con EPP stabilizzata è una condizione che si instaura acutamente ed è associata a una perdita di ferro superiore a 200 mg;
- vi sono prove che testimoniano che dopo il parto il ferro è sottoutilizzato e le trasfusioni di sangue sono usate in modo inappropriato;
- il ferro per via orale è il trattamento di scelta nell'anemia del post partum di grado lieve-moderato (concentrazione emoglobinica fino a 80 g/L). In presenza di concentrazione emoglobinica inferiore a 70 g/L nel periodo post natale, in assenza di sanguinamento in atto o di minaccia di sanguinamento, la decisione di effettuare una trasfusione deve essere valutata caso per caso;
- due RCT di bassa qualità hanno valutato rispettivamente la trasfusione di emazie concentrate rispetto alla gestione clinica abituale con ferro per via orale e folati e la somministrazione di ferro per via endovenosa rispetto alla supplementazione orale in pazienti con concentrazione emoglobinica inferiore a 110 g/L senza sintomi gravi di anemia e non hanno riscontrato vantaggi di questi due approcci terapeutici alternativi per gli esiti clinici più robusti.

Descrizione narrativa delle prove

Un RCT di qualità bassa condotto nei Paesi

Bassi ha confrontato l'impatto di trasfusioni di emazie concentrate (n=259) con l'assenza di trasfusioni e trattamento abituale secondo le necessità cliniche (n=262) sulla qualità della vita di 521 donne con anemia acuta (concentrazione emoglobinica tra 4,8 e 7,9 g/dl 12-24 ore dopo il parto) dovuta a EPP (definita come perdita ematica ≥ 1.000 ml e/o riduzione della concentrazione emoglobinica $\geq 1,9$ g/dl) (Prick 2014). Per quanto riguarda l'utilizzo della trasfusione come terapia dell'anemia acuta dopo stabilizzazione dell'EPP, non si sono riscontrate differenze clinicamente significative fra i due gruppi relativamente alla fatica fisica, che risultava elevata in entrambe i gruppi. La concentrazione emoglobinica alla dimissione è risultata significativamente più elevata nel gruppo delle donne trattate rispetto alle non trattate (9,0 g/dl *versus* 7,4 g/dl; $p < 0,001$), ma a 6 settimane dall'intervento non vi erano differenze significative tra i due gruppi rispetto a questo parametro. Anche per la durata del ricovero dopo il parto (mediana di 2 giorni in entrambi i gruppi) e la prevalenza di allattamento a 6 settimane (64% nel gruppo trattato rispetto a 71% nel gruppo non trattato; $p = 0,90$) non sono risultate differenze statisticamente significative.

Un RCT effettuato in Australia ha confrontato l'efficacia del ferro somministrato per via endovenosa (n=31; 2 infusioni di 200 mg di ferro) con quella della supplementazione di ferro per via orale (n=43, 160 mg di ferro al giorno per bocca) nel correggere l'anemia sideropenica (emoglobina < 110 g/L e ferritina < 12 µg/L) insorta in seguito ad EPP dopo parto vaginale o taglio cesareo (Froessler 2013). Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative nelle concentrazioni ematiche di emoglobina dopo 14 e 42 giorni nei due gruppi di donne. La ferritina era più elevata in misura statisticamente significativa dopo 14 e 42 giorni nel gruppo con terapia endovenosa rispetto al gruppo con supplementazione orale (ferritina dopo 14 giorni 101 µg/L *versus* 37 µg/L; $p < 0,001$; ferritina dopo 42 giorni 46 µg/L *versus* 19 µg/L; $p = 0,01$). Non sono risultate differenze statisticamente significative nella percentuale di trasfusioni di emazie concentrate fra i due gruppi di trattamento, soltanto una donna che aveva avuto la supplementazione di ferro per via orale ha avuto necessità di trasfusione.

EPP e rischio di tromboembolismo venoso (TEV)

• Quesito 12 • Quali interventi sono efficaci per prevenire il rischio di tromboembolismo venoso in pazienti con EPP?

Totale studi inclusi	2
Tipologia studi inclusi	1 revisione sistematica di RCT 1 revisione sistematica di studi osservazionali
Altri documenti di riferimento pertinenti esaminati	RCOG 2015; American College of Chest Physicians 2012

Punti chiave

- L'EPP rappresenta un fattore di rischio minore per TEV, che isolata non rappresenta una indicazione alla tromboprofilassi, ma lo diventa quando associata ad altri fattori di rischio;
- i dati sull'efficacia della tromboprofilassi in gravidanza e puerperio sono basati su studi controllati randomizzati di piccole dimensioni e di scarsa qualità metodologica;
- le Eparine a basso peso molecolare (EBPM) rappresentano i farmaci di prima scelta per la profilassi tromboembolica per il miglior profilo di sicurezza, anche se basato su dati parziali.

Descrizione narrativa delle prove

Una revisione sistematica di 64 studi osservazionali (n=2.777) (Greer 2005) ha valutato la sicurezza della somministrazione di EBPM in gravidanza, riportando una frequenza di emorragia ante partum pari a 0,43% (IC 95%: 0,22-0,75), di ematoma della ferita 0,61% (IC 95%: 0,36-0,98), di EPP 0,94% (IC 95%: 0,61-1,37), di osteoporosi 0,04% (IC 95%: 0,01-0,2) e nessun caso di piastrinopenia.

Una revisione sistematica (Bain 2014) che ha compreso 16 studi controllati randomizzati ha valutato l'efficacia di EBPM ed eparina non frazionata (ENF) per la tromboprofilassi in gravidanza o puerperio. Nella profilassi in gravidanza non è stata riscontrata alcuna differenza statisti-

camente significativa per eventi tromboembolici o altri esiti secondari nel confronto tra EBPM o ENF con placebo o nessun trattamento. Nel confronto tra i due farmaci, la EBPM ha mostrato, rispetto a ENF, minori effetti collaterali tali da sospendere il trattamento (rischio relativo, RR: 0,07; IC 95%: 0,01-0,54), meno perdite fetali (RR: 0,47; IC 95%: 0,23-0,95) e minori sanguinamenti variamente definiti. Nella profilassi in occasione di taglio cesareo (TC) un trial (n=580) ha riportato maggiori complicanze emorragiche per ENF e fisioterapia rispetto a fisioterapia da sola (RR: 5,03; IC 95%: 2,49-10,18). Nessuna differenza è stata riscontrata nel confronto tra EBPM e ENF. I dati disponibili derivano da studi di piccole dimensioni e di bassa qualità, risultando così insufficienti per trarre conclusioni definitive.

Interventi di sistema

• **Quesito 13 • Quali interventi a livello organizzativo e di sistema sono efficaci nel migliorare il management della EPP?**

Totale studi inclusi	12
Tipologia studi inclusi	1 cluster RCT, 11 studi osservazionali prima-dopo
Altri documenti di riferimento pertinenti esaminati considerati	WHO 2012

Punti chiave

- L'ostetricia è una disciplina particolarmente esposta a situazioni a rischio clinico e i punti nascita dovrebbero essere costantemente preparati alla loro gestione;
- ogni unità di ostetricia dovrebbe dotarsi di procedure multidisciplinari condivise da parte di tutti i professionisti sanitari che assistono la donna in caso di emergenza da EPP;
- una documentazione accurata della gestione dell'emergenza emorragica è preziosa per la qualità e la continuità dell'assistenza, specie

- in caso di coinvolgimento di più professionisti e/o di trasferimento della paziente;
- gli studi che hanno valutato interventi di sistema non sono in grado di mostrare un'associazione fra intervento e riduzione di incidenza o gravità dell'EPP o di esiti materni rilevanti come interventi chirurgici (incluse isterectomia ed embolizzazione) e ricoveri in terapia intensiva;
- l'OMS raccomanda l'uso di protocolli formali per la prevenzione e il trattamento di EPP e la simulazione di casi di trattamento di EPP nei corsi di formazione e in quelli di aggiornamento professionale.

Descrizione narrativa delle prove

I risultati sui benefici di una serie di interventi a livello di sistema (che vanno da progetti multifase complessi che includono fino a 11 elementi distintivi, a semplici modelli di 3 componenti per *audit e feedback*) sono incerti (Likis 2015). In particolare, i risultati dello studio di migliore qualità e di maggiori dimensioni e degli studi con i disegni migliori non hanno dimostrato la capacità di ridurre l'incidenza o la gravità di EPP o gli esiti materni clinicamente rilevanti come la frequenza di emotrasfusione, isterectomia e ricovero in terapia intensiva.

Una riduzione della gravità di PPH – misurata non come tale, ma attraverso la frequenza di ricorso a terapia trasfusionale o mediante esiti compositi – dopo l'introduzione di interventi multidimensionali è stata rilevata in quattro studi riportati in 5 pubblicazioni (Rizvi 2004; Shields 2011; Shields 2015; Dupont 2011; Dupont 2014).

In alcuni studi, a interventi multidimensionali sono risultati associati maggior ricorso a emotrasfusioni (Audureau 2009); maggior ricorso a ulteriori uterotonici con somministrazione di PGF2α, maggiore frequenza di sutura B-Lynch, minore frequenza di rimozione manuale della placenta (Lappen 2013); maggior ricorso a ulteriori uterotonici, a reintegrazione con crioprecipitati, a tamponamento intrauterino con *balloon*, a sutura B-Lynch (Einerson 2015); questi risultati potrebbero essere interpretati come una maggiore capacità di riconoscere precocemente e trattare appropriatamente l'EPP e l'EPP grave.

Fra gli interventi che potrebbero aver contribuito a una maggiore capacità di riconoscere

e trattare l'EPP e l'EPP grave viene descritta la costituzione di un *team* dedicato a travaglio-parto, con separazione, all'interno dell'unità, delle responsabilità per le donne in gravidanza e parto, da quelle per le pazienti ginecologiche (Skupski 2006).

In uno studio condotto in Francia un processo di *audit* sistematico e *feedback* dei casi di EPP grave è risultato associato alla riduzione dei casi di EPP grave nei parti vaginali e al mantenimento nel tempo di valori contenuti di EPP grave (Dupont 2014).

Uno studio retrospettivo, realizzato in un ospedale in Korea (Cho 2015), ha confrontato gli esiti prima-dopo di un protocollo clinico multidisciplinare di attivazione in rete di diversi reparti/servizi ospedalieri, di segnalazione automatica dell'emergenza tramite messaggio a tutti i membri del *team* e di attuazione di una serie di

comportamenti e di interventi definiti. All'attivazione del protocollo sono risultati associati un minor intervallo di tempo tra chiamata del ginecologo e prima valutazione clinica della paziente; minor tempo di risposta dal laboratorio; minor tempo per l'inizio di una trasfusione con sangue tipizzato; maggior percentuale di conservazione dell'utero; nessuna differenza nella frequenza di trasfusione, nel numero di unità trasfuse, nei ricoveri in terapia intensiva e nella durata del ricovero.

Quattro studi osservazionali, riportati in cinque pubblicazioni (Skupski 2006, Audureau 2009, Lappen 2013 e Einerson 2015, Markova 2011) e il *cluster* RCT (Deneux-Tharaux 2010) non documentano benefici associati ai pacchetti di interventi testati per ridurre la gravità o le complicazioni di EPP.

Il Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)

In Italia, l'elaborazione di linee guida e di altri strumenti di indirizzo finalizzati al miglioramento della qualità dell'assistenza avviene all'interno del Sistema nazionale per le linee guida (SNLG).

La legislazione vigente propone l'adozione di linee guida come richiamo all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

Queste sono le finalità del SNLG con i compiti specifici di:

- produrre informazioni utili a indirizzare le decisioni degli operatori, clinici e non, verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggiore efficienza nell'uso delle risorse;
- renderle facilmente accessibili;
- seguirne l'adozione esaminando le condizioni ottimali per la loro introduzione nella pratica;
- valutarne l'impatto organizzativo e di risultato.

Gli strumenti utilizzati per perseguire questi fini sono appunto linee guida clinico-organizzative, documenti derivanti da consensus conference, revisioni rapide di procedure e interventi, documenti implementativi e per la valutazione dei servizi.

Sistema nazionale
per le linee guida



Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla



Ministero della Salute



