



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Direttore: Prof. Giovanni Battista Nardelli

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**“CARBETOCINA E OSSITOCINA A CONFRONTO  
NELLA PREVENZIONE DELL’EMORRAGIA  
POST-PARTUM PRIMARIA”**

Relatore: Chiar.mo Prof. Giovanni Battista Nardelli

Correlatore: Dott.ssa Alessandra Zambon

Specializzanda: Dott.ssa Monica Carrozzini

**ANNO ACCADEMICO 2011/2012**

# **INDICE**

<b>RIASSUNTO</b>	Pag. 1
<b>INTRODUZIONE</b>	Pag. 3
1. <b>Epidemiologia ed eziologia</b>	Pag. 4
2. <b>Uterotonici</b>	Pag. 8
<b>CONFRONTO FRA CARBETOCINA E OSSITOCINA:</b>	
<b>EFFICACIA CLINICA ED EFFETTI COLLATERALI</b>	Pag. 12
1. <b>Perdite ematiche e necessità di uterotonici aggiuntivi</b>	Pag. 12
2. <b>Allattamento e contatto skin-to-skin</b>	Pag. 15
3. <b>Effetti collaterali</b>	Pag. 16
<b>OBIETTIVO DELLO STUDIO</b>	Pag. 19
<b>MATERIALI E METODI</b>	Pag. 21
1. <b>Disegno dello studio</b>	Pag. 21
2. <b>Reclutamento delle pazienti</b>	Pag. 21
3. <b>Procedura</b>	Pag. 22
4. <b>Raccolta dati e monitoraggio della popolazione studiata</b>	Pag. 24
5. <b>Outcomes</b>	Pag. 26
6. <b>Analisi statistica</b>	Pag. 26
7. <b>Stima del campione statistico</b>	Pag. 27
<b>RISULTATI</b>	Pag. 29
<b>DISCUSSIONE</b>	Pag. 38
<b>CONCLUSIONI</b>	Pag. 43
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	Pag. 44

## **RIASSUNTO**

**Background:** L'emorragia post-partum primaria (PPH) è definita come una perdita ematica di qualsiasi entità sufficiente a compromettere le condizioni emodinamiche della paziente. La PPH rappresenta una delle prime cause di mortalità materna anche in donne senza fattori di rischio identificabili. L'incidenza della PPH è nettamente aumentata in corso di taglio cesareo e nel 70% dei casi il fattore scatenante è l'atonia uterina. L'ossitocina rappresenta uno degli agenti farmacologici attualmente più utilizzati nella prevenzione della PPH ma la sua efficacia è inficiata dalla sua breve emivita. Numerose evidenze, seppur discordanti, affermano che la carbetocina, analogo dell'ossitocina con un più rapido tempo di azione e una maggior emivita, possiede una maggiore efficacia clinica rispetto all'ossitocina pur presentando effetti collaterali simili.

**Scopo dello studio:** L'obiettivo dello studio è confrontare la carbetocina con l'ossitocina in termini di prevenzione di emorragia post-partum, di necessità di uterotonici addizionali, di incidenza di eventi avversi e di stabilità emodinamica post taglio cesareo.

**Materiali e Metodi:** E' stato condotto uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco in cui le pazienti sono state arruolate presso la sala Parto della Clinica Ginecologica ed Ostetrica dell'Università degli Studi di Padova. Le pazienti eleggibili erano candidate a espletamento del parto mediante taglio cesareo in anestesia locoregionale e possedevano almeno uno dei tre fattori di rischio principali per PPH: placenta previa, gravidanza gemellare o parto pretermine prima della trentaduesima settimana. Al gruppo delle pazienti trattate con carbetocina è stata somministrata una dose di 100 µg e.v. in 1 minuto (Gruppo A), mentre al gruppo delle pazienti trattate con ossitocina è stata somministrata una dose di 5 UI in 1 minuto dopo l'estrazione del neonato e successivamente 10 UI diluite in 500 ml di fisiologica in 2 ore (Gruppo B). Per le pazienti di entrambi i gruppi gli outcome sono stati considerati durante le 48 ore successive al taglio cesareo.

**Risultati:** Sulla base dei criteri di inclusione ed esclusione sono risultate eleggibili 38 pazienti di cui 16 appartenenti al gruppo A (42,1%) e 22 appartenenti al gruppo B

(57,9%). I due campioni sono risultati omogenei per le caratteristiche generali. L'analisi dei dati inerenti le perdite ematiche stimate dopo trattamento farmacologico non ha mostrato differenze statisticamente significative con valori di 771.88 ml versus 872.73 ml (Gruppo A vs Gruppo B rispettivamente). Dall'analisi dei dati inerenti la severità del sanguinamento è emerso che il gruppo B ha avuto nel 61.5% dei casi perdite ematiche < 1000 ml versus il 38.5% del Gruppo A. Non sono emerse differenze statisticamente significative dal confronto dei due gruppi in termini di variazione di emoglobina (pre/post taglio cesareo) corretto per ematocrito. Per quanto inerente il ricorso ad uterotonici aggiuntivi è emerso che nel Gruppo A è stata necessario nel 12.5% dei casi versus il 31.8% del Gruppo B. Non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di severità ed incidenza di effetti collaterali tra i 2 gruppi sebbene le pazienti trattate con carbetocina hanno mostrato un tasso più elevato di effetti collaterali rispetto al gruppo trattato con ossitocina (66,2% vs 46,4%). Dal punto di vista emodinamico è emersa invece una differenza statisticamente significativa nelle medie della pressione diastolica a 3 (p=0.046), 5 (p=0.004) e 10 minuti (p=0.001), per il parametro pressione diastolica con valori inferiori nel Gruppo A rispetto al Gruppo B.

**Conclusioni:** Nonostante i limiti di numerosità del campione del nostro studio pilota, dai nostri risultati emerge che l'uso della carbetocina non sembra ridurre la frequenza di gravi emorragie post-partum dopo taglio cesareo rispetto all'ossitocina. Da un'analisi costo-efficacia la carbetocina non sembra apportare vantaggi all'utilizzo dell'ossitocina.

## INTRODUZIONE

L'emorragia post-partum primaria (PPH) è la principale causa di mortalità materna nel mondo, con un'incidenza che si aggira intorno a 140.000 morti l'anno, ovvero una ogni 4 minuti. La maggior parte avviene entro 4 ore dal parto ad indicare una relazione diretta con la gestione del terzo stadio del travaglio (Leduc et al. 2009; AbouZahr et al. 2003). L'aumento del volume plasmatico di circa il 40% e l'aumento del numero di globuli rossi di circa il 25% in corso di gravidanza rappresentano dei fisiologici adattamenti in preparazione al momento del parto. Pertanto è difficile decretare una definizione esatta di emorragia post-partum in termini di diminuzione dei valori di emoglobina o dell'ematocrito poiché questi potrebbero non riflettere l'effettivo stato emodinamico della paziente (ACOG 2006).

Attualmente la PPH è definita dal mondo scientifico internazionale come una perdita di sangue superiore a 500 mL ed è considerata severa quando raggiunge o supera i 1000 ml di perdita di sangue nel terzo stadio del travaglio. Dal punto di vista clinico è più rilevante considerare PPH qualsiasi perdita ematica post-partum che sia sufficiente a compromettere le condizioni emodinamiche della paziente dal momento che la quantità di sangue necessaria perché questo avvenga dipende dalle condizioni cliniche preesistenti (Su et al. 2012). Una compromissione emodinamica infatti è più frequente in pazienti anemiche (per esempio talassemia o anemia ferropriva), in stato di disidratazione o affette da gestosi (Peter et al. 2009). La maggior percentuale di morbilità e mortalità dovuti ad emorragia post-partum avviene nelle prime 24 ore dal parto, mentre qualunque sanguinamento eccessivo proveniente dal canale del parto che avvenga tra le 24 ore e le 12 settimane dopo il parto è considerato PPH secondaria (Kumar 2011). In particolare, l'emorragia post-partum si verifica nel 5-15% dei parti (Leduc et al. 2009; Reynders et al. 2006; Subtil et al. 2004) e più frequentemente nelle prime 4 ore, ad ulteriore conferma della diretta correlazione tra l'andamento del terzo stadio del travaglio e la PPH (Leduc et al. 2009; Ramanathan et al. 2006; Kane et al. 1992). È ormai accertato che una gestione

attiva del terzo stadio del travaglio aiuta a prevenire l'insorgenza di PPH (Begley et al. 2010) riducendo l'incidenza di complicanze post-partum anche gravi come lo shock ipovolemico, l'insufficienza renale acuta, l'insufficienza epatica e la coagulazione intravascolare disseminata. La World Health Organization (WHO), l'International Confederation of Midwives (ICM) e l'International Federation of Gynaecologists and Obstetricians (FIGO) raccomandano una gestione attiva del terzo stadio del travaglio attraverso l'utilizzo di uterotonici, del clampaggio precoce e della trazione controllata del cordone ombelicale (Su et al. 2012, Ladonde et al. 2012).

## 1. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA

La PPH primaria si verifica dopo il 14,4% dei parti vaginali cui fa seguito una gestione fisiologica della terza fase del travaglio, e solo dopo il 5% dei parti vaginali in cui la terza fase del travaglio è condotta attivamente (Begley et al. 2011). Per quanto concerne l'espletamento del parto mediante taglio cesareo, la PPH primaria si riscontra nel 36% dei casi (Thomas et al. 2000), con un'incidenza da 4 a 9 volte superiore rispetto alle pazienti che partoriscono per via vaginale (Begley et al. 2011). Il taglio cesareo in sé rappresenta un fattore di rischio indipendente per emorragia post-partum. Oltre all'esito fatale a cui potrebbe condurre una severa emorragia post-partum, bisogna tenere in considerazione anche eventuali conseguenze cliniche di una PPH non fatale: l'anemia ferropriva, l'infarto pituitario (Sindrome di Sheehan) con conseguente deficit dell'allattamento fino al panipopituitarismo, la necessità di trasfusioni e relativa esposizione a rischi infettivi, la necessità di ulteriori interventi medici e chirurgici, le coagulopatie, la perdita della fertilità, la sindrome da distress respiratorio fino all'"organ failure" associata all'ipotensione e allo shock (Leduc et al. 2009).

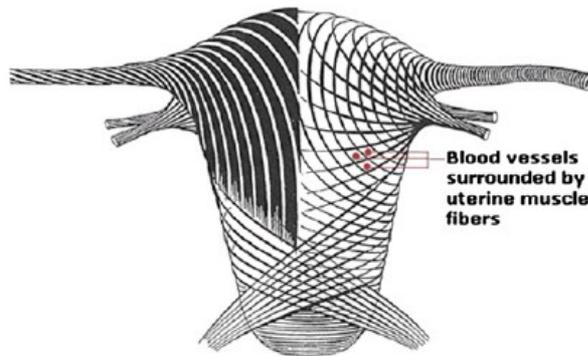
Le cause di PPH possono essere raggruppate nella regola delle "4 T" (Ladonde et al. 2012):

- Tone: anomalie della contrattilità uterina

- Tissue: ritenzione di materiale placentare
- Trauma: uterino, cervicale o vaginale
- Thrombin: coagulopatie preesistenti o acquisite

Nonostante i numerosi fattori di rischio descritti in letteratura (**Tabella I**) (Leduc et al. 2009; Fawole et al. 2010), spesso la PPH si riscontra in donne senza alcun elemento di rischio identificabile.

Alla luce di questo dato sarebbe opportuno l'utilizzo di misure preventive in tutte le partorienti (Oladapo et al. 2012). L'atonia uterina, definita come l'inefficace contrazione uterina dopo l'espletamento del parto, rappresenta la prima causa di PPH (70% dei casi) (Oladapo et al. 2012; ACOG 2006; Jansen et al. 2005; Combs et al. 1991). Infatti il principale meccanismo protettivo per l'immediata emostasi dopo il parto è la contrazione miometriale che causa occlusione dei vasi sanguigni uterini, le cosiddette "legature viventi dell'utero" (Leduc et al. 2009) (**Figura 1**).



**Fig 1.**  
Fibre  
muscolari  
uterine

(Lalonde et al.; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. Int J Gynaecol Obstet. 2012 May;117(2):108-18)



**Tabella I. Risk factors for postpartum hemorrhage (Leduc et al.2009)**

Etiologic category and process	Clinical risk factors
Tone: abnormalities of uterine contraction	
Overdistension of uterus	Polyhydramnios Multiple gestation Macrosomia
Uterine muscle exhaustion	Rapid labour Prolonged labour High parity Oxytocin use
Intra-amniotic infection	Fever Prolonged rupture of membranes
Functional/anatomic distortion of uterus	Fibroids
Uterine-relaxing medications	Placenta previa Uterine anomalies
Bladder distension, which may prevent uterine contraction <sup>4</sup>	Halogenated anesthetics Nitroglycerin
Tissue: retained	
Retained products of conception	Incomplete placenta at delivery Previous uterine surgery
Abnormal placentation	High parity
Retained cotyledon or succenturiate lobe	Abnormal placenta seen on ultrasonography
Retained blood clots	Atonic uterus
Trauma: of the genital tract	
Lacerations of the cervix, vagina, or perineum	Precipitous delivery Operative delivery
Extensions, lacerations at cesarean section	Malposition Deep engagement

Uterine rupture  
Uterine inversion

Previous uterine surgery  
High parity  
Fundal placenta  
Excessive cord traction

Thrombin: abnormalities of coagulation

Pre-existing states

Hemophilia A

Von Willebrand's disease

History of previous PPH

History of hereditary coagulopathies or liver disease

Acquired in pregnancy

Idiopathic thrombocytopenic purpura

Thrombocytopenia with preeclampsia

Disseminated intravascular coagulation

Gestational hypertensive disorder of pregnancy  
with adverse conditions

a) Dead fetus in utero

b) Severe infection

c) Abruption

d) Amniotic fluid embolus

therapeutic anticoagulation

Bruising, elevated blood pressure

Elevated blood pressure

Fetal demise

Fever, neutrophilia/neutropenia

Antepartum hemorrhage

Sudden collapse

History of thrombotic disease

---

## 2. UTEROTONICI

Gli agenti farmacologici più utilizzati fino a qualche anno fa nella prevenzione della PPH erano la sintometrina e l'ossitocina.

### ***Sintometrina***

La recensione Cochrane di McDonald et al. del 2004 ha mostrato che la sintometrina, combinazione di 5 UI/mL di ossitocina e 0.5 mg/mL di ergometrina, riduce significativamente il rischio di PPH almeno nelle forme non severe, rispetto alla sola ossitocina. L'utilizzo di questo farmaco è però associato alla comparsa di un maggior numero di effetti collaterali (nausea, vomito, ipertensione in pazienti normotese, aumento della richiesta di analgesici nel post-partum) rispetto all'ossitocina e ciò ne limita talvolta l'uso nella pratica clinica (Liabsuetrakul et al. 2007, McDonald et al. 1993). Il suo utilizzo determina inoltre un'aumentata incidenza di ritenzione placentare (Yuen et al. 1995). In casi isolati l'utilizzo di tale farmaco è stato associato a complicanze anche gravi, quali lo spasmo coronarico (Carey et al. 1993) e l'emorragia intracerebrale (Dumoulin et al. 1981). Tale farmaco inoltre non è raccomandato in caso di gravidanze complicate da pre-eclampsia o patologie cardiache materne.

### ***Misoprostolo***

Nel corso degli ultimi due decenni sono stati valutati farmaci alternativi alla sintometrina e all'ossitocina, tra questi in particolar modo le prostaglandine (il misoprostolo e il carboprost). Le prostaglandine sono caratterizzate da un'emivita di pochi secondi o minuti poiché metabolizzate rapidamente da enzimi contenuti in vari tessuti (Sultatos et al. 1997). Dai dati presenti in letteratura emerge che il misoprostolo, somministrato per via orale o sublinguale mostra promettenti risultati nel ridurre la perdita di sangue post-partum. Quando tale farmaco è somministrato per via orale è possibile riscontrarne una minore efficacia, rendendo necessario quindi l'utilizzo di ulteriori uterotonici (Gülmezoglu et al. 2007; Su et al. 2012). Poiché presenta inoltre dei notevoli effetti

collaterali (febbre e tremori) ne è raccomandato l'utilizzo laddove l'ossitocina non sia disponibile o il suo uso non sia consigliato (Ladonde et al. 2012).

### ***Ossitocina***

L'Ossitocina è un peptide composto da 9 aminoacidi, scoperto per la prima volta da Sir Henry Dale ed è stato il primo ormone polipeptidico sintetizzato, nel 1953. Questo nonapeptide si lega ad una proteina G sulla superficie dei miociti uterini, generando diacil-glicerolo (DAG), che stimola la sintesi di prostaglandine, e inositolo trifosfato (IP3) che determina il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico. Inoltre l'ossitocina attiva la via COX-2 interagendo con la proteina G e generando un ulteriore input alla sintesi di PG (Dyer et al. 2010; Sultatos et al. 1997). Pertanto il meccanismo d'azione molecolare dell'ossitocina sulla muscolatura liscia dell'utero durante il terzo trimestre di gestazione è estremamente complesso. L'ossitocina sembra agire attraverso due differenti tipi di recettori. Il primo è un canale del calcio, dove quest'ormone rappresenta il legante agonista (Sultatos et al. 1997), mentre il secondo è un recettore collegato alla produzione di IP3 (Sultatos et al. 1997). Il legame dell'ossitocina con entrambi questi due tipi di recettori determina l'aumento dei livelli di calcio nel citosol, determinando la contrazione uterina (Sultatos et al. 1997). Il meccanismo principale alla base della contrazione uterina è infatti la fosforilazione dell'enzima miosin-chinasi a catene leggere (MLCK) da parte del calcio intracellulare (Dyer et al. 2010). Questi recettori per l'ossitocina sono presenti in bassissime concentrazioni fino a ultimo periodo di gravidanza, momento in cui aumentano drasticamente di numero (Sultatos et al. 1997; Carsten et al. 1987).

Le attuali linee guida internazionali suggeriscono l'utilizzo di ossitocina durante il taglio cesareo mediante l'infusione lenta di 5 IU per via endovenosa a scopo profilattico dopo l'estrazione del neonato (NICE 2011). La perfusione lenta con 5 UI piuttosto che l'infusione in bolo di 5 UI di ossitocina si è dimostrata più sicura in quanto produce meno effetti cardiovascolari (Dyer et al. 2010). Considerata però la sua breve emivita (circa 10-15 minuti) viene generalmente addizionata un'infusione continua con una dose massima di 20 UI in 1000 ml ad una velocità massima di 180 ml/h (Kumar et al. 2011).

L'ossitocina è eliminata velocemente nel fegato, nel rene e nel plasma da enzimi chiamati ossitocinasi. Approssimativamente l'emivita dell'ossitocina si aggira tra meno di 5 minuti e un massimo di 12 minuti. L'infusione di una dose di 10 UI in bolo è molto meno popolare, probabilmente a causa della correlazione di tale dose con effetti collaterali importanti come ipotensione materna, aritmie e morte (Bolton et al. 2003). Sebbene tale farmaco sia molto efficace nella profilassi della PPH, la sua emivita è piuttosto breve, circa 10-15 minuti, perciò la ricerca si è volta verso la sintesi di un analogo con un'emivita e una durata d'azione più lunga.

### ***Carbetocina***

La carbetocina è un analogo sintetico dell'ossitocina ad azione prolungata. Come quest'ultima, la carbetocina si lega selettivamente ai recettori per l'ossitocina a livello della muscolatura liscia dell'utero, ne stimola la contrazione ritmica, aumenta la frequenza delle contrazioni esistenti ed il tono della muscolatura uterina. Questo octapeptide, l'1-desamino-1-monocarbo-[2-O-methyltyrosine]-ossitocina (carbetocina), presenta differenze strutturali rispetto all'ossitocina che ne modificano le caratteristiche farmacocinetiche. Modificando la molecola dell'ossitocina si è potuto ottenere un prolungamento della sua emivita e una riduzione della sua degradazione enzimatica (Peters et al. 2009). Tale farmaco può essere somministrato come dose singola, per via endovenosa o intramuscolare. La sua emivita è di circa 40 minuti, pur presentando un effetto farmacologico (incremento qualitativo e quantitativo della contrazione) entro 2 minuti e una durata d'azione di circa 60 minuti (dopo somministrazione parenterale) e di circa 120 minuti (dopo iniezione intramuscolare, con picco dopo 30 minuti) (Hunter et al. 1992). Da uno studio molto recente effettuato da Cordovani et al. è emerso che nella maggioranza delle pazienti (87%) si ottiene un soddisfacente tono uterino con dosi di carbetocina che vanno da 80 a 120 µg. Questo farmaco, alla dose raccomandata di 100 µg, viene attualmente utilizzato in migliaia di donne in tutto il mondo per la prevenzione della PPH, fornendo adeguata contrazione uterina con un profilo di sicurezza accettabile

(Cordovani et al. 2012). Si stima infatti che la dose di somministrazione raccomandata per questo farmaco sia equivalente a 18 ore di trattamento con 50 UI di ossitocina (Ortiz-Gómez et al. 2013). La carbetocina è attualmente presente in commercio in 23 paesi, tra cui l'Italia, come farmaco efficace nella prevenzione dell'atonia uterina e dell'emorragia secondaria a parto mediante taglio cesareo eseguito in corso di anestesia epidurale o spinale (Boucher et al. 1998; Dansereau et al. 1999). Nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero della Regione Veneto (PTORV), costituito da un elenco di farmaci di comprovata efficacia terapeutica, la carbetocina è stata inserita con nota limitativa dell'uso limitatamente alle categorie di pazienti ad alto rischio di emorragia post-partum: pazienti con placenta previa, parto gemellare o parto pretermine prima della trentaduesima settimana.

## **CONFRONTO FRA CARBETOCINA E OSSITOCINA: EFFICACIA CLINICA ED EFFETTI COLLATERALI**

### **1. PERDITE EMATICHE E NECESSITÀ DI UTEROTONICI AGGIUNTIVI**

Uno studio di Boucher et al. realizzato a Montreal (Canada), ha confrontato l'efficacia della carbetocina e dell'ossitocina in 57 donne sottoposte a taglio cesareo elettivo con o senza ulteriori fattori di rischio. Una singola dose parenterale di 100 µg di carbetocina, somministrata dopo il secondamento, si è dimostrata efficace nel controllo delle perdite ematiche intraoperatorie almeno quanto 16 ore di infusione continua di 32.5 UI di ossitocina. Una minor percentuale di donne nel gruppo della carbetocina (53%) ha presentato perdite ematiche superiori a 200 ml, rispetto al gruppo dell'ossitocina (79%). La differenza è risultata statisticamente significativa (Boucher et al. 1998).

Da un altro studio in doppio cieco, realizzato nel 2004 dallo stesso Boucher, su pazienti che partorivano per via vaginale, è emerso che quelle con almeno un fattore di rischio per PPH a cui era stata somministrata carbetocina subito dopo il secondamento, presentavano una minore necessità di massaggio uterino o di qualsiasi altro intervento per ottenere una buona contrattilità rispetto al gruppo di controllo a cui era stata somministrata ossitocina in infusione continua per oltre 2 ore (Boucher et al. 2004).

Nello studio di Dansereau et al. è stata indagata l'attività uterotonica della carbetocina rispetto all'ossitocina in 694 donne sottoposte a taglio cesareo elettivo con o senza ulteriori fattori di rischio. Una dose singola di 100 µg di carbetocina è risultata più efficace nella prevenzione dell'atonia uterina rispetto a un bolo di 5UI di ossitocina seguito da un'infusione continua di 20 UI per 8 ore. Nel gruppo di pazienti trattate con carbetocina è stato osservato un minor ricorso all'utilizzo di uterotonici supplementari (4,7% vs 10,1%). Inoltre è emersa una significativa differenza tra carbetocina e ossitocina in termini di maggior efficacia della prima in pazienti in cui i recettori ossitocici erano

stati precedentemente stimolati, sia naturalmente che in maniera iatrogena (Dansereau et al. 1999).

I dati di una prima metanalisi eseguita da Su et al. nel 2007 non mostravano però nessuna differenza tra l'utilizzo di carbetocina e ossitocina nella prevenzione dell'emorragia post-partum sebbene in caso di utilizzo della carbetocina era stato necessario un minor ricorso ad ulteriori uterotonici (RR=0.44, 95% C.I.=0.25-0.78) e a massaggio uterino (RR=0.38, 95% C.I.=0.18-0.80).

Del Angel-Garcia et al. nel 2006 hanno dimostrato che la carbetocina ha maggiore efficacia dell'ossitocina nella prevenzione dell'atonia uterina in donne ad alto rischio sottoposte a taglio cesareo (152 donne). Nello studio i fattori di rischio considerati includevano: macrosomia fetale, polidramnios, multiparità, placenta previa, gravidanza gemellare, travaglio prolungato, miomi uterini e corionamnionite. Le perdite ematiche nel gruppo dell'ossitocina si sono dimostrate esser tra i 500 e 1000 ml, mentre nel gruppo della carbetocina la stima era al di sotto dei 500 ml. In termini di rapporto costo-efficacia, la loro analisi ha dimostrato che il costo medio per donna era significativamente più basso con l'utilizzo della carbetocina rispetto al trattamento con ossitocina, nonostante il costo unitario della carbetocina sia noto essere notevolmente superiore a quello dell'ossitocina (De Angel-Garcia et al. 2006).

Lo studio di Borruto et al. del 2009 è il primo che ha arruolato esclusivamente pazienti che presentavano almeno un fattore di rischio per PPH. Questo lavoro mette in evidenza che, nonostante vi sia un'equivalenza fra carbetocina (100 µg per endovena) e ossitocina (10 UI in infusione continua per due ore) nel mantenimento della tonicità uterina e nella tolleranza farmacologica, la carbetocina grazie alla sua maggiore durata d'azione, necessita di un'unica somministrazione a fronte delle ripetute somministrazioni o perfusioni di ossitocina. Inoltre nella valutazione dell'entità dell'emorragia post-partum è stato osservato che la percentuale di pazienti che hanno presentato perdite ematiche

inferiori a 500 ml è risultata maggiore nel gruppo di pazienti trattate con la carbetocina (81% versus 55%).

Il più recente lavoro di Attilakos, ha confrontato l'efficacia nella prevenzione dell'emorragia post-partum in donne sottoposte a taglio cesareo con o senza un fattore di rischio e trattate rispettivamente con carbetocina (100 µg e.v.) o ossitocina (5 UI e.v.). I risultati confermano il potente effetto uterotonico della carbetocina, in considerazione della minor necessità di ricorso ad ulteriori uterotonici (33,5% nel gruppo carbetocina vs 45,5% nel gruppo ossitocina) (Attilakos et al. 2010).

Attualmente le linee guida della Società Ostetrica e Ginecologica Canadese raccomandano l'utilizzo della carbetocina (100 µg somministrata in bolo in un minuto) rispetto all'infusione continua di ossitocina nei parti cesarei eseguiti in elezione, al fine di ridurre i casi di PPH e l'utilizzo di uterotonici aggiuntivi (Livello di evidenza I-B). Inoltre la carbetocina (100 µg i.m.) viene raccomandata anche nei parti vaginali dove sia presente almeno un fattore di rischio per PPH in quanto riduce la necessità di massaggio uterino (Livello di evidenza I-B) (Leduc et al. 2009).

Una prima metanalisi di Su, Chong e Samuel del 2009 analizza i dati di due lavori, (Boucher et al. 1998, Dansereau et al. 1999) per un totale di 716 casi, con o senza fattori di rischio per PPH e sottoposte a taglio cesareo, non riscontrando alcuna differenza tra carbetocina e ossitocina nella prevenzione della PPH.

Recentemente, nel febbraio 2012, Su, Chong e Samuel hanno pubblicato una seconda metanalisi della letteratura (tre studi con un totale di 820 donne: Borruto et al. 2009, Boucher et al. 1998, Dansereau et al. 1999) in cui era emerso che nelle donne sottoposte a taglio cesareo vi è una maggiore riduzione del rischio di PPH in caso di somministrazione di carbetocina rispetto all'ossitocina. L'innovazione apportata da questo lavoro risiede nell'inserimento del lavoro di Borruto che raccoglie dati relativi a pazienti che presentano almeno un fattore di rischio (Su et al. 2012).

Successivamente, nell'aprile 2012, gli stessi autori pubblicano una nuova versione Cochrane che comprende anche i dati di Attilakos del 2010, quindi basata su un totale di 1195 pazienti, in cui nuovamente affermano un'uguale efficacia dei due farmaci nella prevenzione della PPH (Su et al. 2012).

Dall'analisi di queste ultime revisioni presenti in letteratura, emerge come i dati di uno studio su 104 pazienti tutte ad alto rischio per PPH (Borruto et al. 2009), abbiano alla fine inficiato parte dei risultati precedentemente ottenuti e creato incertezze sulle precedenti evidenze scientifiche raggiunte dagli stessi autori. Pertanto un più numeroso campione di pazienti ad alto rischio aiuterebbe a chiarire se esiste o meno un'effettiva differenza in termini di prevenzione della PPH tra ossitocina e carbetocina.

## 2. ALLATTAMENTO E CONTATTO SKIN-TO-SKIN

Nei precedenti studi scientifici non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di tempo intercorso tra il taglio cesareo e l'allattamento al seno e di contatto pelle a pelle tra madre e neonato tra le pazienti trattate con carbetocina e quelle a cui era stata somministrata ossitocina durante l'intervento (Higgins et al. 2011).

## 3. EFFETTI COLLATERALI

E' noto che l'ossitocina ha importanti effetti cardiovascolari avversi materni, tra cui l'ipotensione, l'ischemia miocardica, le aritmie, la nausea, il vomito, il mal di testa e le vampate di calore. L'ipotensione è prevalentemente dovuta ad un rilassamento transitorio delle cellule muscolari lisce vascolari attraverso. A causa delle analogie strutturali con la vasopressina, potrebbe avere un moderato effetto antidiuretico e una dose eccessiva di ossitocina può causare ritenzione idrica, iponatriemia, convulsioni e coma, soprattutto se

somministrata con una soluzione glucosata piuttosto che con una fisiologica (Dyer et al. 2010; De Bonis et al. 2012). L'ossitocina inoltre provoca rilascio di peptide natriuretico atriale cerebrale, fornendo un quadro clinico di vasodilatazione periferica, ipotensione e aumento gittata cardiaca mediata da un aumento della frequenza cardiaca e la gittata sistolica. La pressione arteriosa polmonare risulta notevolmente aumentata per almeno 10 minuti dopo un bolo di 10 UI durante l'anestesia generale. Questi effetti possono essere mal tollerati in caso di funzione ventricolare anormale, stenosi mitralica o aortica, ipovolemia (Dyer et al. 2010; Office of Health, Infectious Diseases and Nutrition, Bureau for Global Health 2008). La dose di ossitocina necessaria per prevenire l'atonia uterina e l'emorragia post-partum dopo un taglio cesareo elettivo è stato dimostrato essere 0,29 UI/min in termini di ED90 (dove l'ED50 è la dose minima efficace che si traduce nell'effetto clinico desiderato nel 50% dei pazienti in cui il farmaco viene somministrato). Questa dose di infusione di ossitocina risulta essere inferiore (30% in meno) a quanto raccomandato nei protocolli attualmente utilizzati (0,4 IU/min), ed è press'a poco equivalente alla somministrazione di 15 UI di ossitocina in 1 litro di soluzione fisiologica o glucosata somministrata per via endovenosa in un'ora (George et al. 2010). Per di più bisogna tener conto del fenomeno della "desensibilizzazione recettoriale", che può influenzare l'efficacia della dose somministrata. Infatti la concentrazione dei recettori ossitocici decresce di circa 3 volte mentre la concentrazione di mRNA che trascrive questi recettori di circa 60-300 volte durante l'"augmentation" e l'induzione del travaglio tramite ossitocina rispettivamente (Dyer et al. 2010).

In considerazione della sua struttura chimica, la carbetocina è simile all'ossitocina anche in termini di effetti emodinamici. In entrambe le popolazioni analizzate nello studio di Moertl e Colleghi del 2011, una trattata con ossitocina e l'altra con carbetocina per la profilassi della PPH, la frequenza cardiaca aumentava mentre le resistenze periferiche totali e la pressione sanguigna diminuivano in maniera simile nei primi 40 secondi dopo la somministrazione del farmaco; tuttavia, mentre nel gruppo della carbetocina si

ritornava a livelli basali rapidamente, nell'altro gruppo si osservava un effetto rebound più pronunciato con l'insorgenza di una temporanea bradicardia.

La somministrazione endovenosa di carbetocina è spesso associata a nausea (21% -27%), dolore addominale (40%), prurito (10%), vampate di calore (26%), vomito (7% -9%), sensazione di calore (20%), mal di testa (3% -14%), tremore (11%), ipotensione. Eventi avversi non comuni o sporadici sono stati dolore al petto, vertigini, gusto metallico, anemia, sudorazione, dolore toracico, dispnea, brividi, tachicardia, e ansia (Peters et al. 2009; Higgins et al. 2011). Bisogna tener presente comunque che la maggior parte di questi sintomi e segni può esser conseguenza dell'atto chirurgico in sé o di altri farmaci, come gli anestetici per esempio (Peters et al. 2009).

I dati raccolti nella Cochrane review del 2012 non hanno evidenziato, rispetto all'ossitocina, differenze statisticamente significative in termini di effetti avversi. Da uno studio recente spagnolo (Ortiz-Gómez et al. 2013) invece risulta una maggior frequenza di nausea, vomito, malessere generale, alterazioni elettrocardiografiche, cefalea e dolore toracico nelle pazienti a cui viene somministrata ossitocina ad alte dosi (20 UI in infusione continua seguite da 10 UI in 24 ore).

I risultati ottenuti da De Bonis et al. nel 2011, hanno mostrato una minore necessità di dosi analgesiche di paracetamolo nel gruppo in cui era stata somministrata carbetocina rispetto all'ossitocina. In effetti è stata riscontrata una minor percentuale di dolore addominale e un minor numero di pazienti con Visual Analogic Scale (VAS)  $\geq 4$  nel gruppo a cui era stata somministrata carbetocina (De Bonis et al. 2011).

Note controindicazioni nell'uso di carbetocina sono la gravidanza, ipersensibilità a carbetocina e ossitocina, malattie epatiche o renali, pre-eclampsia o eclampsia, gravi disturbi cardiovascolari, e epilessia (Peters et al. 2009; Higgins et al. 2011).

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Sebbene una prima analisi di pazienti ad alto rischio ha inizialmente dimostrato una superiore capacità di prevenzione dell'emorragia post-partum della carbetocina rispetto all'ossitocina (De Angel-Garcia et al. 2006, Borruto et al. 2009), come sottolineato dalla metanalisi 2012 di Chong e Samuel, questo dato ha bisogno di ulteriori studi per poter essere confermato. Senza considerare che il minor ricorso ad ulteriori uterotonici nelle pazienti trattate con carbetocina può essere tradotto in una riduzione dei costi in termini di diminuita incidenza di complicanze e di tempi di degenza ospedaliera (Attilakos et al. 2010). Nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero della Regione Veneto (PTORV), costituito da un elenco di farmaci di comprovata efficacia terapeutica, la carbetocina è stata inserita con nota restrittiva d'uso limitatamente ad alcune categorie note di pazienti ad alto rischio di emorragia post-partum: pazienti con placenta previa, parto gemellare o parto pretermine prima della trentaduesima settimana. È stato recentemente approvato

dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova un protocollo di ricerca redatto dalla Clinica Ostetrica in collaborazione con i Colleghi Anestesisti; lo studio prevede l'estensione dell'analisi sull'efficacia clinica della carbetocina a tutte le pazienti sottoposte a taglio cesareo e con almeno un fattore di rischio per PPH, allo scopo di stabilire se effettivamente la carbetocina riduce l'incidenza di PPH nelle prime 48 ore rispetto all'ossitocina. Verranno analizzati quali elementi di confronto gli effetti emodinamici, la necessità di ricorso ad ulteriori uterotonici supplementari e l'incidenza di eventi avversi tra i due farmaci. A tal proposito, e alla luce dei dati ricavati dalla letteratura, il rationale dello studio è quello di valutare la maggiore efficacia della carbetocina rispetto all'ossitocina non solo nelle categorie considerate dal Prontuario Terapeutico Ospedaliero della Regione Veneto ma in tutte le pazienti sottoposte a taglio cesareo con almeno un fattore di rischio, più o meno grave, per PPH.

L'obiettivo di questo studio pilota è quello di analizzare dati da campioni di pazienti trattate o con ossitocina, come prevedono le linee guida internazionali, o con carbetocina, limitandoci ad arruolare solo le categorie di pazienti che rientrano nella nota limitativa del PTORV. Il confronto tra i due farmaci sarà attuato in termini di prevenzione di emorragia post-partum, di necessità di ricorso ad ulteriori uterotonici, di incidenza di eventi avversi e di stabilità emodinamica.

## **MATERIALI E METODI**

### **1. DISEGNO DELLO STUDIO**

Studio clinico prospettico randomizzato in doppio cieco.

### **2. RECLUTAMENTO DELLE PAZIENTI**

Le pazienti sono state reclutate tra le gestanti che hanno afferto alla Clinica Ginecologica ed Ostetrica dell'Università degli Studi di Padova - Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino – nel periodo tra Maggio 2012 e Febbraio 2013, per un totale di 38 pazienti. Tra queste sono state arruolate nello studio le pazienti candidate a taglio cesareo e con anamnesi positiva per almeno uno dei tre fattori di rischio per emorragia post-partum inclusi nella nota limitativa dello PTORV per l'utilizzo della carbetocina sottoelencati.

Un gruppo di pazienti è stato trattato con carbetocina (Gruppo A) e ad un altro gruppo è stata somministrata ossitocina (Gruppo B) secondo il metodo di randomizzazione e la posologia successivamente illustrate.

Tutte le pazienti sono state inserite nello studio reclutate o escluse da questo sulla base di criteri predefiniti sottoelencati per garantire che i dati raccolti non siano inficiati da fattori confondenti.

**Criteri Di Inclusione:**

Espletamento del parto mediante taglio cesareo, elettivo, urgente o emergente, in anestesia epidurale o spinale, in pazienti con almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- placenta previa;
- gravidanza gemellare;
- parto pretermine come da indicazione del Prontuario Terapeutico della Regione Veneto.

**Criteri di Esclusione:**

- ipersensibilità alla carbetocina, all'ossitocina o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- pre-eclampsia o eclampsia;
- cardiovasculopatie gravi;
- nefropatie;
- epatopatie;
- epilessia;
- parto espletato mediante taglio cesareo in anestesia generale;
- paziente in situazioni di emergenza.

Il taglio cesareo, nelle pazienti che hanno aderito allo studio, è stato eseguito con tecniche conformi a quelli routinariamente attuate presso la nostra Sala Parto, secondo le Linee

Guida e i Protocolli interni e in conformità con le raccomandazioni delle Linee Guida Internazionali.

### 3. PROCEDURA

Tutte le pazienti sono state sottoposte a taglio cesareo in anestesia locoregionale epidurale o subaracnoidea. All'inizio dello studio si è provveduto a preparare una sequenza di randomizzazione, in rapporto 1:1 tra i due farmaci, in buste sigillate e numerate. Pertanto ciascun soggetto è stato assegnato a uno dei due trattamenti terapeutici in maniera casuale e con la medesima probabilità. Durante lo studio e fino al completamento dello stesso, il farmaco con cui è stata trattata la paziente è rimasto noto solo all'anestesista, ma ignoto a ginecologi, ostetriche e infermieri a cui era affidata la valutazione dei dati.

Sono stati messi a confronto due gruppi:

- GRUPPO A: 100 µg di carbetocina (Duratocin ®, Ferring, Milano, Italia) in 100 ml di soluzione fisiologica somministrata in 1 minuto e successivamente 500 ml di ERIII senza uterotonici in 2 ore mediante dial-a-flow.
- GRUPPO: 5 UI di ossitocina (Syntocinon ®, Biofutura Pharma, Roma, Italia) in 100 ml di soluzione fisiologica somministrate in 1 minuto e successivamente 10 UI di ossitocina diluite in 500 ml di ERIII in 2 ore mediante dial-a-flow.

In entrambi i gruppi sia la soluzione fisiologica sia l'ERIII erano state etichettate con la dicitura "uterotonico". I farmaci in studio sono stati somministrati entrambi per via endovenosa dall'anestesista dopo l'estrazione del neonato e prima del secondamento della placenta.

In qualsiasi momento l'infusione del farmaco in studio poteva essere sostituito nel caso in cui il chirurgo ritenesse insufficiente il tono uterino; questi casi sono stati considerati come fallimento del trattamento. Gli interventi peri e post-operatori sono stati quelli

standard e la somministrazione di uterotonici supplementari era a completa discrezione del chirurgo.

#### 4. RACCOLTA DATI E MONITORAGGIO DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

I dati sono stati raccolti dai referenti dello studio e conservati presso il Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino. E' stato generato un database informatico includendo solo dati anonimi.

Le variabili che abbiamo preso in considerazione sono:

- a) Dati anamnestici: età, BMI, parità, patologie materne, fattori di rischio materni per PPH.
- b) Gravidanza attuale: età gestazionale, TC urgente/emergente, indicazione al TC, peso fetale alla nascita, fattori di rischio per PPH dell'attuale gravidanza.
- c) Parametri emodinamici materni: PAO, FC e SpO2 in aria ambiente, pre- e post-somministrazione ai tempi 0' (prima della somministrazione del farmaco in causa), 1'- 3'- 5'- 10'- 30'- 60', diuresi totale.
- d) Perdite ematiche totali (mL) stimate nel modo consueto (stima visiva, numero di tamponi utilizzati e quantità di sangue aspirato) e lochi puerperali nelle 48 ore seguenti il taglio cesareo.
- e) Contrattilità uterina
- f) Valori ematochimici: emoglobina (Hb) pre- e post-operatoria (g/L), ematocrito (Hct) pre- e post-operatorio (%). I valori ematochimici sono stati documentati confrontando Hb e Hct materni al momento del ricovero in ospedale con quelli

misurati tra le 12 ore e le 24 ore dopo il taglio cesareo, salvo diversa necessità medica.

- g) Necessità di supplementazione: O<sub>2</sub>, uterotonici addizionali (Methergin<sup>®</sup>, Novartis Farma s.p.a., Italia; Nalador<sup>®</sup>, Schering s.p.a, Italia), emotrasfusione (N° sacche E.C., plasma, piastrine), antitrombina III.
- h) Necessità di ulteriori interventi medici e chirurgici.
- i) Effetti collaterali: dispnea, nausea, vomito, cefalea, vertigini, flushing, brividi, tremori, dolore addominale, prurito, sudorazione profusa, ipotensione.

Sebbene non rientrino nei criteri di esclusione dallo studio, sono stati registrati anche i dati relativi ad un rischio aumentato per emorragia post-partum (anamnesi positiva per pregressa atonia ed emorragia post-partum, numero di pregressi tagli cesarei, grande multiparità, pregresse miomectomie, ecc...) oltre alla coesistenza di condizioni mediche patologiche della paziente.

È stata creata una scheda di raccolta dati che ha reso possibile valutare l'impatto del farmaco somministrato sul paziente nelle prime 48 ore di ricovero. La raccolta dei dati qualitativi è stata classificata come positivi o negativi. La stima delle perdite ematiche è stata effettuata fino alla chiusura della parete addominale. Le pazienti sono state monitorizzate nella sala risveglio per almeno due ore. In questo periodo sono stati valutati: tono uterino, lochi, altezza del fondo uterino, parametri vitali e la paziente è stata interrogata sull'insorgenza di eventuali effetti collaterali. La paziente è stata poi trasferita presso il Puerperio della Clinica Ostetrica dove oltre a ricevere le cure di routine, sono stati raccolti i dati per le successive 48 ore dall'intervento chirurgico.

## 5. OUTCOMES

**Outcome Primario:** analisi delle differenze tra Gruppo A e Gruppo B in termini di riduzione dell'incidenza di emorragia post-partum (qualsiasi grado) nelle 48 ore dopo l'espletamento del parto mediante taglio cesareo. Inoltre è stata valutata sia l'incidenza di PPH non severa (perdite ematiche maggiori di 500 ed inferiori a 1000 ml) sia l'incidenza di PPH severa (perdite superiori o uguali a 1000 ml). La severità dell'emorragia, oltre che mediante stima delle perdite ematiche intra- e post-operatorie (lochi puerperali), è stata ulteriormente confermata attraverso la differenza tra valori di emoglobina ed ematocrito pre-operatoria e post-operatoria.

**Outcome Secondario:** confronto tra Gruppo A e Gruppo B in termini di necessità di terapia uterotonica addizionale, d'insorgenza e mantenimento di tono uterino, di necessità di emotrasfusioni nonché di riscontro di eventuali effetti collaterali.

## 6. ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica dei dati raccolti è stata eseguita mediante software statistico SPSS (Chicago, IL) versione 19 per Windows, usando test parametrici e non parametrici quando appropriati. L'analisi della varianza (distribuzione normale del campione in studio) è stata eseguita mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. Per le variabili continue è stato utilizzato il t-test di Student, per le variabili categoriche è stato utilizzato il test  $\chi^2$  o il test esatto di Fisher, quando appropriati. La significatività statistica è stata considerata per  $p < 0.05$ .

## 7. STIMA DEL CAMPIONE STATISTICO

Obiettivo dello studio che ci siamo prefissati nel suddetto protocollo di ricerca presentato al Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Padova è quello di determinare se dopo l'infusione di carbetocina si ottiene una diminuzione del rischio di PPH ed una riduzione di necessità di ulteriori uterotonici rispetto alla somministrazione di ossitocina, in pazienti gravide sottoposte a taglio cesareo e che presentano almeno un altro fattore di rischio per PPH.

L'unico lavoro con 104 pazienti che presentavano almeno un fattore di rischio per PPH (Borruto et al. 2009) ha rilevato una diminuzione delle PPH non severa (con perdite ematiche superiori a 500 ml e inferiori a 1000 ml) nel gruppo trattato con carbetocina rispetto a quello trattato con ossitocina (81% versus 55%) con una potenza dell'80% e  $\alpha = 0.05$ . Nel nostro studio per quanto riguarda l'outcome primario preferiamo considerare una potenza di 95% per verificare se i risultati di Borruto sulla PPH moderata possano essere estesi per ogni entità di PPH. Per riscontrare questa differenza abbiamo calcolato che è necessario un campione di 162 pazienti (81 per ciascun gruppo di trattamento con una potenza di 95% e  $\alpha = 0.05$ ).

Nel 2010 Attilakos et al. hanno riscontrato che il sottogruppo di pazienti sottoposte a taglio cesareo e con almeno un altro fattore di rischio per PPH presentavano una riduzione circa del 20% di necessità di ulteriori uterotonici dopo somministrazione di carbetocina rispetto alle pazienti a cui era somministrata ossitocina (43% vs 58%). Basandoci sullo studio di Attilakos et al. abbiamo calcolato che è necessario un campione di 194 pazienti (97 per ciascun gruppo: Gruppo A vs Gruppo B) per riscontrare questa differenza (40% versus 60%, potenza 80% e  $\alpha = 0.05$ ).

Rispetto a questi due outcomes abbiamo considerato il campione che poteva soddisfarli entrambi e calcolando un possibile Drop-out di 13 pazienti per gruppo, abbiamo stimato che sarà necessario includere nello studio almeno 110 Pazienti per gruppo, per un totale di 220 Pazienti. Come programma di calcolo statistico abbiamo usato il Power/Sample

Size Calculator dell'Institut für Medizinische Statistik dell'Università di Medicina di Vienna (<http://statistics.msi.meduniwien.ac.at/index.php?hm=&page=SSPC&sp=b2>).

Poiché questa tesi, come precedentemente asserito, rappresenta solo uno studio pilota del protocollo di ricerca presentato al Comitato Etico, come campione per questa analisi preliminare abbiamo considerato solo pazienti giunte nel nostro Centro tra Maggio 2012 e Febbraio 2013, e che soddisfacevano i criteri di inclusione inclusi nelle note limitative indicate nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero della Regione Veneto per la carbetocina.

## **RISULTATI**

Nell'intervallo temporale da Maggio 2012 a Febbraio 2013 sono stati raccolti 39 casi: 8 casi di parto pretermine entro la trentaquattresima settimana, 4 casi di placenta previa e 27 casi di parto gemellare. Un solo caso è stato escluso in quanto ha presentato una PPH severa dovuta alla presenza di residui placentari, per cui la casistica attuale si avvale di 38 casi. Come da linee guida della nostra Sala Parto, al 100% delle donne sottoposte a taglio cesareo è stato somministrato un farmaco uterotonico per la profilassi dell'emorragia

post-partum. Nel dettaglio, con il metodo di randomizzazione, 16 pazienti sono state trattate con carbetocina e pertanto incluse nel gruppo A (42,1%), mentre 22 pazienti sono state trattate con ossitocina, quindi inserite all'interno del gruppo B (57,9%).

La **Tabella II** mostra le caratteristiche generali di tutte le pazienti randomizzate.

**Tabella II. Confronto delle caratteristiche generali (continue) per trattamento: Gruppo A versus Gruppo B**

	Gruppo	Numerosità	Media	±D.S.	Valore p
	<b>ETA' MATERNA</b>	A	16	35,75	6,181
	B	22	35,09	5,698	
<b>EPOCA GESTAZIONALE</b>	A	16	34w	3,4 d	n.s.
	B	22	30w	3,1 d	
<b>BMI</b>	A	16	28,521	4,294	n.s.
	B	22	30,218	7,18	

L'età gestazionale media risultava essere di 34 settimane, l'età delle pazienti variava tra 23 e 47 anni, con un valore medio di 35 anni.

Il parametro BMI delle pazienti è risultato essere in media 28 nel gruppo della carbetocina e 30 in quello dell'ossitocina.

Per quanto concerne l'anamnesi ostetrica della paziente (parità, indicazione al taglio cesareo e caratteristiche di elettività o urgenza di questo) non sono emerse differenze statisticamente significative a conferma della omogeneità dei due gruppi (**Tabella III**).

**Tabella III. Confronto delle caratteristiche generali (ordinali) per trattamento: Gruppo A versus Gruppo B**

## Outcome Primario

L'analisi dei dati inerenti le perdite ematiche stimate dopo trattamento farmacologico non ha mostrato differenze statisticamente significative con valori di 771.88 ml versus 872.73 ml (Gruppo A vs Gruppo B rispettivamente).

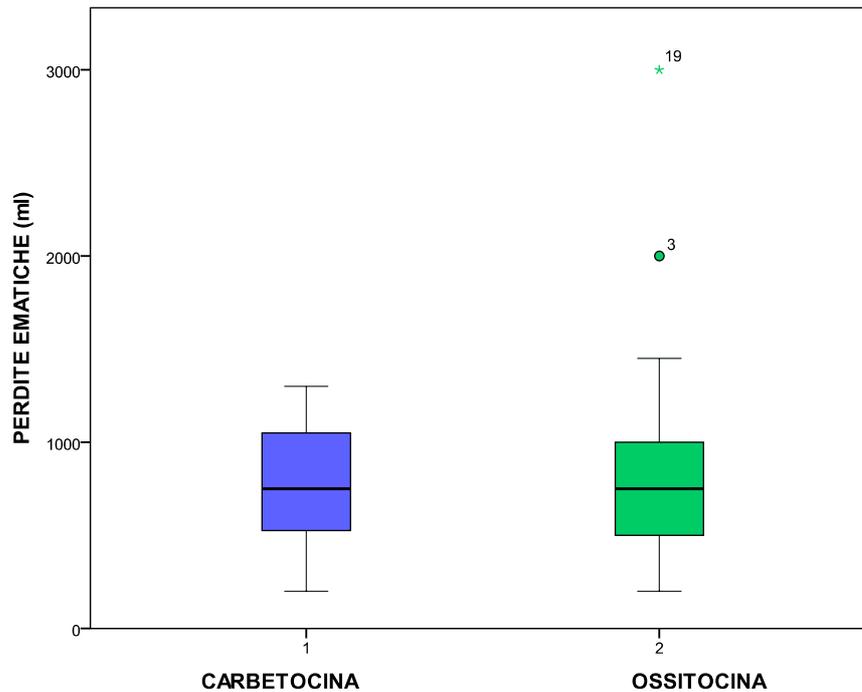
Dall'analisi dei dati inerenti la severità del sanguinamento è emerso che il gruppo B ha avuto nel 61.5% dei casi perdite ematiche < 1000ml versus il 38.5% del Gruppo A.

		Numerosità	Percentuale
PARITÀ	Nullipare	17	44,7%
	Primipare	15	39,5%
	Multipare	6	15,8%
INDICAZIONE TC	Gravidanza gemellare	26	68,4%
	Placenta previa	4	10,5%
	Pregressa miomectomia	1	2,6%
	Altro (IUGR, pregresso TC, ecc...)	7	18,4%
URGENZA TC	Urgente	12	31,6%
	Non urgente	26	68,4%

Non sono emerse differenze statisticamente significative dal confronto dei due gruppi in termini di variazione di emoglobina (pre/post taglio cesareo) corretto per ematocrito.

**(Grafico 1 e Tabella IV)**

***Grafico 1: Confronto delle perdite ematiche tra Gruppo A (carbetocina) e Gruppo B (ossitocina)***

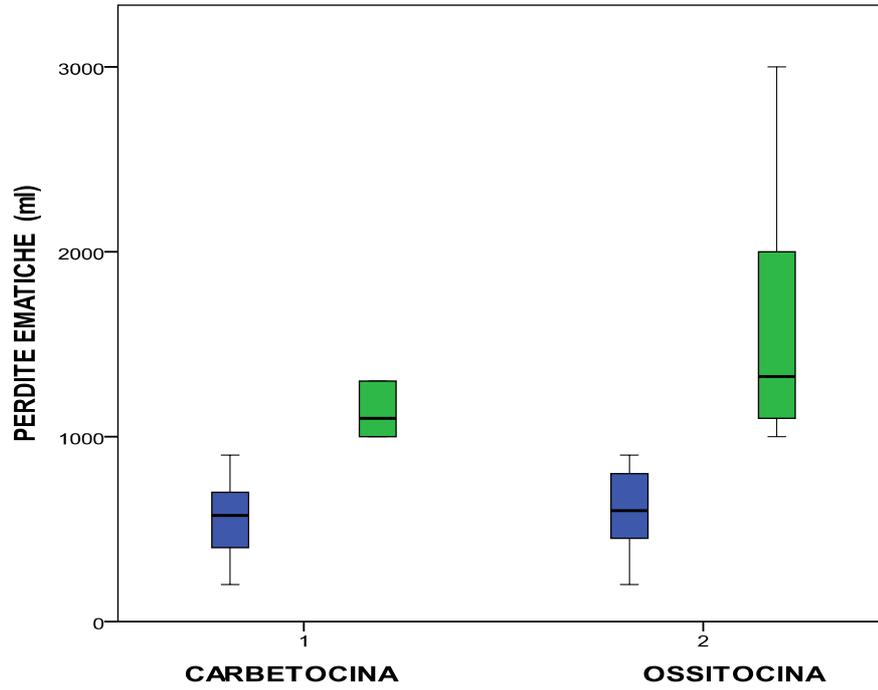


*Tabella IV. Confronto tra Gruppo A (carbetocina) e Gruppo B (ossitocina) in termini di perdite ematiche < o ≥ 1000 ml*

FARMACO	FARMACO		
	CARBETOCINA (%)	OSSITOCINA (%)	TOTALE
PERDITE EMATICHE <1000 ml	10 (38,5%)	16 (61,5%)	26
PERDITE EMATICHE ≥1000 ml	6 (50%)	6 (50%)	12

Ciò che possiamo evidenziare inoltre dalla raccolta delle perdite ematiche differenziandole tra PPH non severa e severa è che nell'ambito delle pazienti che ha presentato una perdita ematica < 1000 ml non è stata riscontrata alcuna differenza tra i due bracci appartenenti ai due differenti trattamenti. Considerando invece una PPH con perdite ≥ 1000 ml, il gruppo delle pazienti trattate con carbetocina ha mostrato un più ristretto range di perdita di sangue (nessun dato superiore a 1300 cc) mentre nel gruppo a cui è stata somministrata ossitocina sono stati riscontrati casi di perdite ematiche fino a 3000 cc, come possiamo vedere sintetizzato nel grafico sottostante (**Grafico 2**).

**Grafico 2: Confronto tra Gruppo A (carbetocina) e Gruppo B (ossitocina) in termini di perdite ematiche  $< 0 \leq 1000$  ml**



## Outcomes Secondari

Un totale di 9 pazienti su 38 valutate per l'outcome secondario hanno richiesto l'utilizzo di uterotonici aggiuntivi (23,7%), 2 nel gruppo della carbetocina (12,5%) e 7 (31,8%) nel gruppo dell'ossitocina. In caso di emorragia post-partum o atonia uterina persistente il principale uterotonico utilizzato è stato la metilergometrina, 1 fl i.m. (5 pazienti), in alternativa sulprostone 1 fl e.v. (3 pazienti).

La differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (**Tabella IV**).

*Tabella IV. Necessità di uterotonici addizionali: confronto tra Gruppo A e B*

FARMACO	UTEROTONICI AGGIUTIVI	
	SI (%)	NO (%)
Carbetocina	2 (12,5%)	14 (87,5%)
Ossitocina	7 (31,8%)	15 (68,2%)
Totale	9 (23,7%)	29 (76,3%)

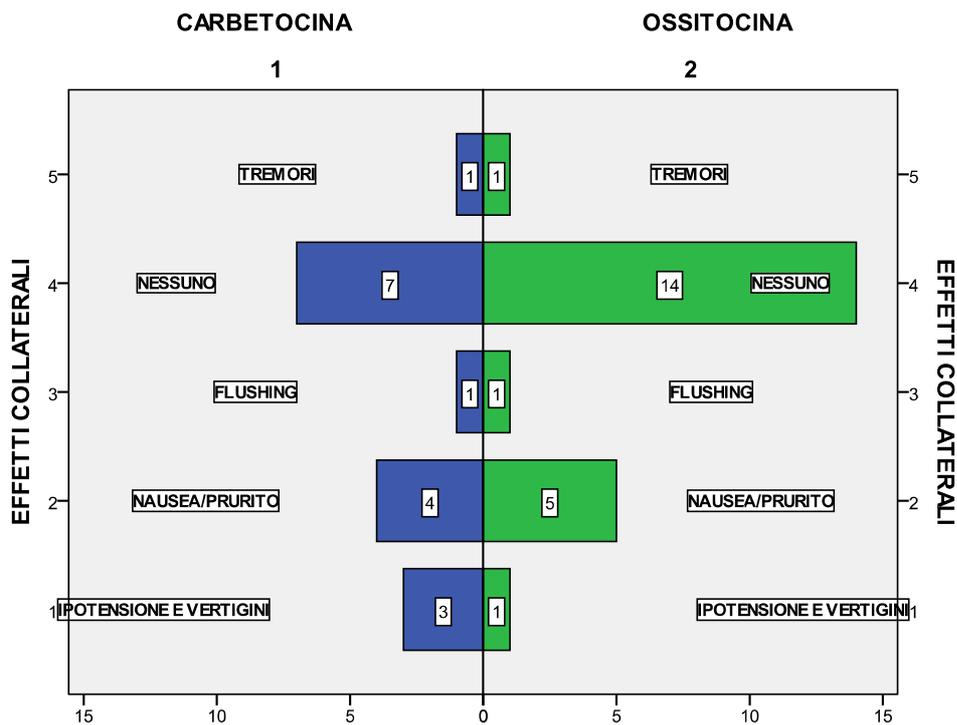
Sebbene non statisticamente significativo per il piccolo campione di pazienti, è possibile evidenziare come nel Gruppo A sia stata necessaria una supplementazione di uterotonici solo nel 12,5% dei casi, rispetto al 31,8% dei casi nel Gruppo B. Allo stesso modo, l'unica paziente su 38 che ha necessitato di emotrasfusione (4 sacche di emazie concentrate) apparteneva al gruppo delle pazienti trattate con ossitocina. Gli effetti collaterali riscontrati tra i casi raccolti sono stati nausea, tremore, vomito, rossore al volto, prurito, senso di vertigine. Circa un quarto delle pazienti ha sperimentato nausea e prurito, ma si può concludere che non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa in termini di severità ed incidenza di effetti collaterali tra i 2 gruppi (**Tabella V**). Si può puntualizzare però che il braccio trattato con carbetocina ha mostrato un tasso più elevato di effetti collaterali rispetto al gruppo trattato con ossitocina (66,2% vs 46,4%), con un più evidente gap per ciò che concerne il riscontro di ipotensione e

vertigini (18,8% vs 4.5%). Il **Grafico 3** schematizza in maniera molto evidente l'incidenza di eventi avversi tra le due popolazioni.

*Tabella IV. Riscontro di eventi avversi nei due gruppi in studio*

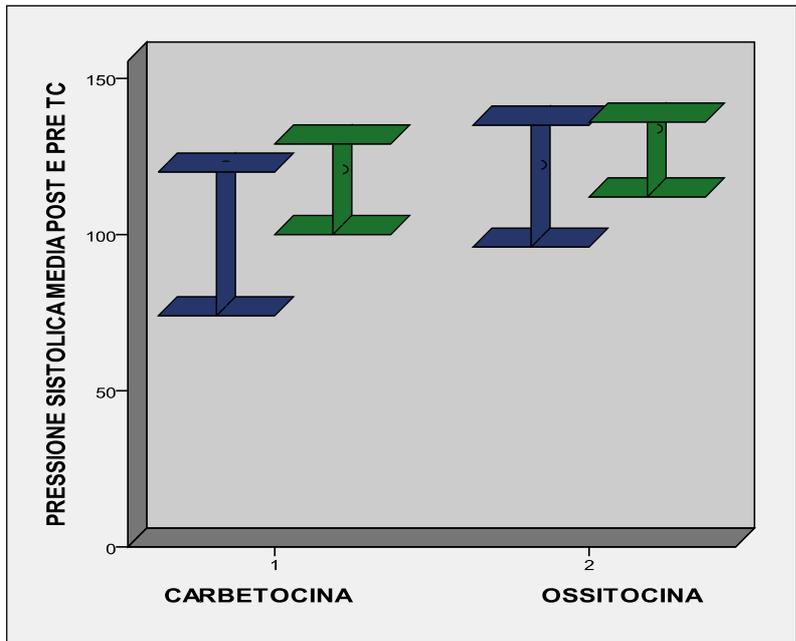
FARMACO	EFFETTI COLLATERALI				
	Ipotensione e vertigini	Nausea e prurito	Flushing	Tremori	Nessun effetto collaterale
CARBETOCINA	3 (18%)	4 (25%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	7 (43,8%)
OSSITOCINA	1 (14,5%)	5 (22,7%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	14 (63,6%)
TOTALE	4 (10,5%)	9 (23,7%)	2 (5,3%)	2 (5,3%)	21 (55,3%)

*Grafico 3: Incidenza di effetti collaterali nelle due popolazioni in studio*



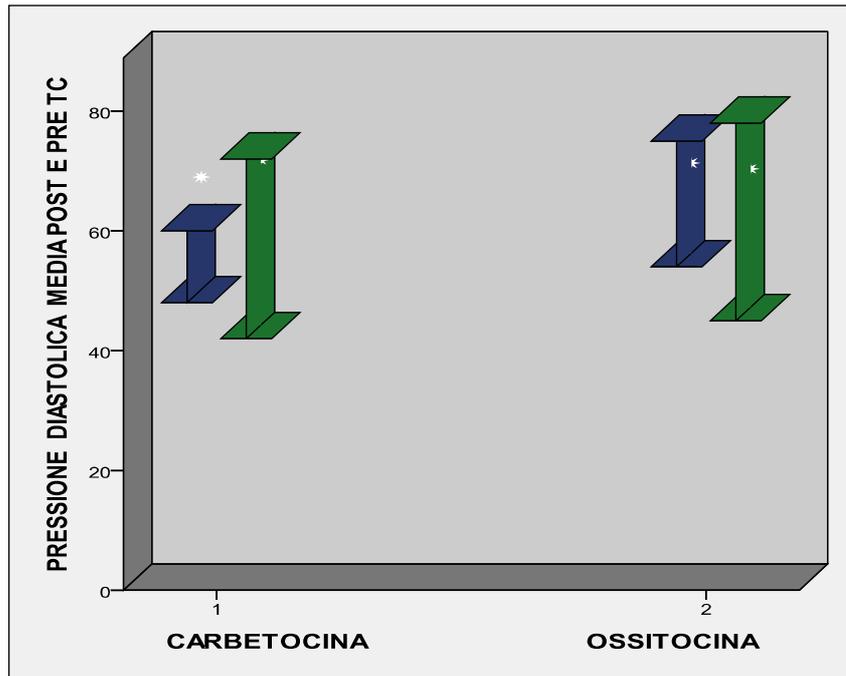
Dal punto di vista emodinamico i due gruppi non hanno dimostrato differenze statisticamente significative per ciò che concerne le variazioni nella pressione sistolica in corso di taglio cesareo e fino a 60 minuti dalla somministrazione del farmaco in oggetto, come è possibile mettere in luce dal grafico sotto rappresentato (**Grafico 4**).

*Grafico 4: Modificazione della pressione sistolica in corso di trattamento con carbetocina vs trattamento con ossitocina (post- e pre-taglio cesareo)*



Analizzando però le variazioni nella pressione diastolica tra i due gruppi in trattamento, è emersa una differenza statisticamente significativa al test di t-student nelle medie della pressione diastolica a 3 (p=0.046), 5 (p=0.004) e 10 minuti (p=0.001) (**Grafico 5**).

*Grafico 5: Modificazione della pressione diastolica in corso di trattamento con carbetocina vs trattamento con ossitocina (post- e pre-taglio cesareo)*



Il gruppo trattato con carbetocina presentava infatti valori pressori diastolici lievemente inferiori rispetto al gruppo trattato con ossitocina. Dall'analisi dei livelli di saturazione di O<sub>2</sub> in corso di taglio cesareo è emersa inoltre una differenza statisticamente significativa tra il braccio delle pazienti trattate con carbetocina e quelle a cui è stata somministrata ossitocina, che dipende per una miglior saturazione di queste ultime in aria ambiente.

## **DISCUSSIONE**

I farmaci uterotonici rappresentano a tutt'oggi un provvedimento essenziale per la prevenzione dell'atonia uterina, oltre ad essere elementi essenziali per un trattamento tempestivo in corso di emorragia post-partum. In accordo con le recenti linee guida RCOG e Cochrane review sulla prevenzione della PPH, il management attivo del terzo stadio del travaglio riduce il sanguinamento materno e il rischio di PPH. L'utilizzo profilattico andrebbe offerto routinariamente a tutte le donne nel terzo stadio del travaglio al fine di ridurre il rischio di PPH del 60% (Gizzo 2013). La prevenzione della PPH pertanto ha una notevole importanza in termini di tutela della salute della donna, in particolar modo nell'attuale contesto di aumento del tasso di tagli cesarei (Villar et al. 2006), fattore di rischio noto per PPH.

La carbetocina è un analogo dell'ossitocina a lunga emivita, in grado di combinare la tollerabilità e il profilo di sicurezza dell'ossitocina con l'efficacia dell'ergometrina nella prevenzione dell'emorragia post-partum in corso di taglio cesareo. Numerose evidenze scientifiche indicano che 100 µg di carbetocina riducono significativamente la necessità di uterotonici aggiuntivi per mantenere un adeguato tono uterino e prevenire un eccessivo sanguinamento rispetto all'infusione intravenosa di ossitocina. Inoltre da numerosi studi precedentemente descritti è emerso un minor numero di eventi avversi della prima rispetto alla più comune ossitocina (Rath 2009).

Dai primi casi raccolti per il nostro studio è emerso che la somministrazione di carbetocina come farmaco di prima scelta per la prevenzione dell'emorragia post-partum primaria non è in grado di ridurre il tasso di PPH tra le donne ad alto rischio. Bisogna comunque sottolineare la bassa potenza della nostra valutazione preliminare, dovuta alla scarsa numerosità del campione. Effettivamente, considerando le dimensioni totali della popolazione sottoposta a studio ( $n = 38$ ), era altamente improbabile che potessimo evidenziare delle differenze statisticamente significative. Come specificato precedentemente, l'endpoint primario prevederebbe infatti almeno una popolazione di 220

pazienti, circa 6 volte più grande, con una probabilità del 95% di raggiungere la significatività statistica.

Nel 2007, una meta-analisi per il Cochrane Database non ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di emorragia (perdite ematiche di 500 ml in 3 su 357 nel gruppo dell'ossitocina rispetto a 2 su 359 in quello della carbetocina) (Su et al. 2007). Dei due studi inclusi in questa meta-analisi, il più significativo era quello di Dansereau et al. del 1999. Più recentemente, Attilakos et al., in uno studio randomizzato in doppio cieco su 377 parti cesarei, non ha riscontrato nessuna differenza tra i due gruppi di trattamento in termini di efficacia nella riduzione di emorragie gravi (Attilakos et al. 2010).

Questo studio pilota è servito anche a far emergere alcuni bias a cui potremmo andar incontro in corso di attuazione del protocollo presentato al Comitato Etico. Le perdite ematiche stimate, per esempio, non si sono dimostrate affidabili per stabilire la presenza o meno di PPH severa o non severa. Nell'analizzare i dati raccolti abbiamo riscontrato che la stima delle perdite ematiche erano molto imprecisa. Frequentemente nella stessa paziente le perdite ematiche risultavano incongruenti se rapportate alla variazione dei parametri ematochimici e ai parametri vitali. In alcuni pazienti, nonostante perdite ematiche dichiarate superiori a 1000 ml, si sono riscontrate variazioni dell'emoglobina e dell'ematocrito pre- e post-operatori estremamente basse e statisticamente non significative. Ciò può esser giustificato dalla reale difficoltà di quantizzare le perdite ematiche separandole dalla quantità di liquido amniotico presenti all'interno dei contenitori di raccolta. Dal lavoro di Borruto del 2009 emerge come le perdite ematiche intra-operatorie stimate, le differenze di valori di emoglobina ed ematocrito, nonché la necessità di trasfusioni di sangue o di ulteriori interventi medici e/o chirurgici non siano risultate differenti tra carbetocina e ossitocina. Tuttavia, anche da questo studio è stato messo in evidenza come il parametro "perdite ematiche" sia stato stimato dal chirurgo e

non calcolato contando le garze utilizzate o tramite la più sensibile tecnica colorimetrica (Borruto et al. 2009), pertanto possono risultare imprecise.

Oltre alla necessità di sottoporre a studio un numero maggiore di pazienti e di quantificare tramite tecniche riproducibili le perdite ematiche, altri elementi che potrebbero rendere più affidabili i risultati sono la standardizzazione dei prelievi ematochimici pre- e post-operatori per tutte le pazienti ed un'accurata precisazione della quantità di cristalloidi e colloidali somministrati a ciascuna paziente, in modo da metter in luce importanti emodiluizioni che potrebbero inficiare i risultati.

Ciò che il nostro studio ha evidenziato invece, in netta contraddizione con numerosi lavori scientifici analizzati nella review della Cochrane del 2012, è che la carbetocina non si è dimostrata più efficace nel ridurre l'utilizzo di ulteriori uterotonici rispetto all'ossitocina in maniera significativa.

Nel corso del nostro studio sono stati riscontrati alcuni effetti collaterali, tra cui ipotensione, nausea, vertigini e tremori; analizzando i dati ottenuti possiamo concludere che gli stessi eventi avversi, comunque di lieve entità, sono stati riscontrati pressoché con la stessa frequenza nei due gruppi, ma con una lieve prevalenza nel gruppo trattato con carbetocina, soprattutto in termini di ipotensione e vertigini, elemento che invece in letteratura non è mai emerso. Anche questo dato, per essere confermato, ha bisogno di poter essere dimostrato su un campione maggiore di pazienti trattate. Bisogna tener presente, tuttavia, che la comparsa di alcuni eventi avversi potrebbero essere il risultato della somministrazione concomitante di altri farmaci, quali per esempio gli anestetici. Infatti, alcuni effetti collaterali quali il prurito, la nausea e il vomito sono tipici degli oppiacei (Dansereau et al. 1999).

Nonostante il ridotto campione, la raccolta dei parametri emodinamici ha dimostrato una differenza nelle medie delle pressioni dei due gruppi significativa dal punto di vista statistico, come riportato nello studio di Moertl et al. nel 2011. La media delle pressioni diastoliche a 3, 5 e 10 minuti ha dimostrato valori lievemente inferiori nel gruppo trattato

con carbetocina rispetto al gruppo trattato con ossitocina. Questo dato potrebbe quindi giustificare il riscontro di un maggior numero di pazienti che hanno lamentato ipotensione e vertigini nell'immediato post-operatorio nel gruppo della carbetocina. Infine, dall'analisi dei livelli di saturazione di O<sub>2</sub> in corso di taglio cesareo, ovverosia dal momento della somministrazione del farmaco a 60 minuti da questa, è emersa una differenza statisticamente significativa tra il braccio delle pazienti trattate con carbetocina e quelle a cui è stata somministrata ossitocina, ad indicare una miglior saturazione di ossigeno di queste ultime, in aria ambiente. Anche questo elemento avvalora la tesi di una miglior stabilità emodinamica dell'infusione di ossitocina rispetto al suo analogo.

Un traguardo futuro potrebbe essere l'applicazione di questo farmaco nel parto vaginale, data la scarsità di studi presenti in letteratura sull'argomento. Dopo un parto per via vaginale, l'attività prolungata della carbetocina e la sua valida biodisponibilità quando somministrata per via intramuscolare potrebbe rappresentare infatti un'attraente opzione alternativa in ambito clinico, soprattutto laddove la via endovenosa non fosse facilmente disponibile (Dansereau 1999).

La carbetocina potrebbe infine dimostrarsi un trattamento farmacologico interessante nelle pazienti con pre-eclampsia. Le alte dosi di ossitocina utilizzate per prevenire la PPH potrebbero difatti determinare la comparsa di edema polmonare, soprattutto qualora la somministrazione di elettroliti risultasse eccessiva o viceversa insufficiente (Gomez Ortiz-2012). La British National Formulary ha menzionato la pre-eclampsia e l'eclampsia tra le controindicazioni alla somministrazione di carbetocina ed espresso la necessità di precauzione all'utilizzo di suddetto farmaco in presenza di gravi malattie cardiovascolari.



## **CONCLUSIONI**

L'analisi dei nostri dati preliminari sembrerebbe concordare con gli Autori sostenitori della non maggiore efficacia clinica della carbetocina nella prevenzione della PPH durante taglio cesareo.

Il bias correlato alla scarsa numerosità del campione rispetto alla popolazione necessaria stimata mediante calcolo statistico potrebbe essere superato mediante il raggiungimento della popolazione minima sufficiente.

I maggiori costi della carbetocina in assenza di ulteriori prove a conferma della sua maggiore efficacia clinica potrebbero determinare uno shift del rapporto costo-beneficio a favore della ossitocina.

## BIBLIOGRAFIA

- AbouZahr C. Global burden of maternal death and disability. *Br Med Bull.* 2003;67:1-11.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2006 Oct;108(4):1039-47.
- Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, Hunt LP, Draycott T. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomized trial. *BJOG.* 2010 Jul;117(8):929-36.
- Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD007412.
- Bolton TJ, Randall K, Yentis SM. Effect of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths on the use of Syntocinon at Caesarean section in the UK. *Anaesthesia.* 2003 Mar;58(3):277-9.
- Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Nov;280(5):707-12.
- Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, Wassenaar W. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol.* 1998 May-Jun;18(3):202-7.

- Boucher M, Nimrod CA, Tawagi GF, Meeker TA, Rennicks White RE, Varin J. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004 May;26(5):481-8.
- Carey M. Adverse cardiovascular sequelae of ergometrine. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Sep;100(9):865.
- Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol.* 1991 Jan;77(1):69-76.
- Cordovani D, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JC. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can J Anaesth.* 2012 Aug;59(8):751-7.
- Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER, Farine D, Schulz ML, Horbay GL, Griffin P, Wassenaar W. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar;180(3 Pt 1):670-6.
- De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, Berti P, Ciani V, Puzzutiello R, Severi FM, Petraglia F. 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 Jun;25(6):732-5.
- Del Angel-Garcia G, Garcia-Contreras F, Constantino-Casas P. Economic evaluation of carbetocine for the prevention of uterine atony in patients with risk factors in Mexico. *Value Health* 2006;9:A254
- Dumoulin JG. A reappraisal of the use of ergometrine. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 198;1:178-81

- Duthie SJ, Ghosh A, Ng A, Ho PC. Intra-operative blood loss during elective lower segment caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 May;99(5):364-7.
- Dyer RA, van Dyk D, Dresner A. The use of uterotonic drugs during caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2010 Jul;19(3):313-9.
- Fawole B, Awolude OA, Adeniji AO, Onafowokan O. WHO recommendations for the prevention of postpartum haemorrhage: RHL guideline (last revised: 1 May 2010). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
- George RB, McKeen D, Chaplin AC, McLeod L. Up-down determination of the ED(90) of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. *Can J Anaesth.* 2010 Jun;57(6):578-82.
- Gizzo S, Patrelli TS, Di Gangi S, Carrozzini M, Saccardi C, Zambon A, Bertocco A, Fagherazzi S, D'Antona D, Nardelli GB. Which Uterotonic Is Better to Prevent the Postpartum Hemorrhage? Latest News in Terms of Clinical Efficacy, Side Effects, and Contraindications: A Systematic Review. *Reprod Sci.* 2013 Jan 7.
- Gülmezoglu AM, Forna F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18; (3):CD000494.
- Higgins L, Mechery J, Tomlinson AJ. Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J Obstet Gynaecol.* 2011 Nov;31(8):732-9.
- Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Jul;52(1):60-7.

- Jansen AJ, van Rhenen DJ, Steegers EA, Duvekot JJ. Postpartum hemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv.* 2005 Oct;60(10):663-71.
- Kane TT, el-Kady AA, Saleh S, Hage M, Stanback J, Potter L. Maternal mortality in Giza, Egypt: magnitude, causes, and prevention. *Stud Fam Plann.* 1992 Jan-Feb;23(1):45-57.
- Khan FA, Khan M, Ali A, Chohan U. Estimation of blood loss during Caesarean section: an audit. *J Pak Med Assoc.* 2006 Dec;56(12):572-5.
- Kumar S, Dadhwal V, Sharma J, Mittal S. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta: RHL guideline (last revised: 1 February 2011). The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.
- Lalonde A; International Federation of Gynecology and Obstetrics. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 May;117(2):108-18.
- Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Ballerman C, Biringer A, Delaney M, Duperron L, Girard I, Jones D, Lee LS, Shepherd D, Wilson K; 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 Oct;31(10):980-93.
- Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005456.

- McDonald SJ, Prendiville WJ, Blair E. Randomised controlled trial of oxytocin alone versus oxytocin and ergometrine in active management of third stage of labour. *BMJ*. 1993 Nov 6;307(6913):1167-71.
- Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG*. 2011 Oct;118(11):1349-56.
- NICE updates guidance on caesareans. *Pract Midwife*. 2011 Dec;14(11):6.
- POPPHI. Fact sheets: Uterotonic drugs for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage. Seattle: PATH; 2008.
- Oladapo OT, Fawole B, Blum J, Abalos E. Advance misoprostol distribution for preventing and treating postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD009336.
- Ortiz-Gómez JR, Morillas-Ramírez F, Fornet-Ruiz I, Palacio-Abizanda FJ, Bermejo-Albares L. [Clinical and pharmacological study of the efficacy of carbetocin in elective caesareans compared to low and usual doses of oxytocin]. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2013 Jan;60(1):7-15.
- Peters NC, Duvokot JJ. Carbetocin for the prevention of postpartum hemorrhage: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2009 Feb;64(2):129-35.
- Ramanathan G, Arulkumaran S. Postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006 Nov;28(11):967-73.
- Reynders FC, Senten L, Tjalma W, Jacquemyn Y. Postpartum hemorrhage: practical approach to a life-threatening complication. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(2):81-4.

- Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. [Postpartum hemorrhage: frequency, consequences in terms of health status, and risk factors before delivery]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Dec;33(8 Suppl):4S9-4S16.
- Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD005457.
- Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2:CD005457.
- Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD005457.
- Sultatos LG. Mechanisms of drugs that affect uterine motility. *J Nurse Midwifery*. 1997 Jul-Aug;42(4):367-70.
- Thomas J, Callwood A, Paranjothy S. National Sentinel Caesarean Section Audit: update. *Pract Midwife*. 2000 Dec;3(11):20.
- Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, Shah A, Campodónico L, Bataglia V, Faundes A, Langer A, Narváez A, Donner A, Romero M, Reynoso S, de Pádua KS, Giordano D, Kublickas M, Acosta A; WHO 2005 global survey on maternal and perinatal health research group. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006 Jun 3;367(9525):1819-29.
- Yuen PM, Chan NS, Yim SF, Chang AM. A randomised double blind comparison of Syntometrine and Syntocinon in the management of the third stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 May;102(5):377-80.

## **RINGRAZIAMENTI**

Alla Dott.ssa Antonella Dal Palù, al Dott. Salvatore Gizzo, alla Dott.ssa Cristiana Nardi, alla Dott.ssa Maria Elena Martinez, per la loro disponibilità e la loro efficiente collaborazione nella raccolta dei dati.