

Newsletter (numero 2.1)

Parto pretermine e inibitori delle prostaglandine: risultati poco affidabili da una simulazione

Haas DM et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585-94 [Medline]



Obiettivo

Revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati (RCT) per determinare il trattamento tocolitico, fra i diversi disponibili, caratterizzato dal miglior rapporto benefici/danni.

Metodo

Popolazione	58 RCT, comprendenti donne in gravidanza con diagnosi di travaglio pretermine o minaccia di parto pretermine a 28-33 settimane di età gestazionale (EG); con membrane integre e gravidanza singola dove i dati ne permettevano l'identificazione, indipendentemente dalle condizioni delle membrane e dalla presenza di gravidanza multipla negli altri.
Intervento	Trattamento non farmacologico (placebo, bed rest, fluidi endovena o assistenza standard), trattamento farmacologico con betamimetici, calcio antagonisti, magnesio solfato, antagonisti dell'ossitocina (atosiban), inibitori delle prostaglandine.
Controllo	Per ogni intervento, tutti gli altri interventi considerati.
Outcomes/Esiti	Numero di partecipanti con ritardo del parto pretermine di 48 ore, di 7 giorni e fino a 37 settimane EG; numero di donne con esiti avversi sufficientemente gravi da imporre la sospensione del trattamento o la sua sostituzione con un altro farmaco; numero di sindromi da distress respiratorio (RDS) e morti neonatali, limitatamente ai casi in cui l'intervento era associato alla somministrazione pre-natale di corticosteroidi. Nei casi in cui l'età gestazionale nelle trattate e nei controlli era compresa fra 28 e 33 settimane EG, ma differiva statisticamente nei due gruppi, sono stati valutati l'efficacia tocolitica, ma non gli esiti neonatali.
Tempo	Esiti valutati al momento del parto e in epoca neonatale precoce; studi pubblicati fra 1976 e 2008.

Risultati principali

Nei confronti del placebo o del controllo non farmacologico, gli agenti tocolitici sono risultati superiori nel ritardare il parto di almeno 48 ore (tutti tranne i calcio antagonisti) e di almeno 7 giorni (tutti tranne il magnesio solfato), ma non sono risultati superiori in misura statisticamente significativa nel ritardare il parto fino a 37 settimane di EG. La frequenza di RDS non è risultata differente in misura statisticamente significativa fra placebo e farmaci e fra i diversi farmaci. La mortalità neonatale è risultata bassa (0%-5%) e senza differenze fra i diversi trattamenti. La frequenza di effetti collaterali avversi tali da imporre la sospensione del trattamento o la sua sostituzione con un altro farmaco è risultata sovrapponibile per tutti i trattamenti (0%-6%), a eccezione dei betamimetici (9%-18%).

Conclusioni

Rispetto al placebo, i tocolitici risultano più efficaci nel ritardare il parto di almeno 48 ore e 7 giorni, ma non modificano la frequenza di parti a EG inferiore a 37 settimane, la frequenza di RDS e la mortalità neonatale. Sulla base delle informazioni raccolte e utilizzando un albero decisionale per identificare la classe farmacologica con il migliore rapporto benefici/danni, gli autori hanno condotto una simulazione nella quale gli inibitori delle prostaglandine hanno mostrato risultati superiori agli altri trattamenti, ma non per ritardare il parto fino a 37 settimane di EG.

Tabella: percentuale pesata di efficacia e tossicità degli agenti tocolitici

Intervento	Ritardo parto 48 ore	Ritardo parto 7 giorni	Eventi avversi
Placebo/controllo	53 (45-61) [9]	39 (28-49) [8]	1 (0-2) [6]
Betamimetici	75 (65-85) [29]	65 (59-71) [26]	14 (9-18) [32]
Calcio antagonisti	76 (57-95) [17]	62 (56-69) [10]	1 (0-3) [16]
Magnesio solfato	89 (85-93) [11]	61 (39-84) [5]	3 (1-6) [16]
Antagonisti dell'ossitocina	86 (80-91) [8]	78 (68-88) [6]	2 (0-5) [6]
Inibitori delle prostaglandine	93 (90-95) [8]	76 (67-85) [3]	0 (0-2) [6]

Risultati espressi come % (IC 95%) di donne che hanno l'esito e [numero degli studi che lo riportano]

I testi della scheda di presentazione dello studio sono a cura di Vittorio Basevi

Altri studi sull'argomento

La revisione sistematica che ha valutato l'efficacia degli inibitori delle prostaglandine nel trattamento della minaccia di parto pretermine ha compreso studi di dimensioni ridotte. Gli inibitori delle prostaglandine, prevalentemente indometacina, confrontati con placebo sono risultati associati a:

- riduzione dei parti prima di 37 settimane di EG (1 RCT, 36 donne; RR: 0.21; IC 95%: 0.07, 0.62)
- aumento nell'EG (2 RCT, 67 donne; differenza pesata media: 3.5 settimane; IC 95%: 1.1, 5.9)
- aumento del peso alla nascita (differenza pesata media 71-6.3 g; IC 95%: 425.5, 1007.2)

Confrontati con i betamimetici, gli inibitori delle prostaglandine sono risultati associati a:

- riduzione dei parti prima di 37 settimane di EG (2 RCT, 80 donne; RR: 0.53; IC 95% 0.28, 0.99)
- riduzione dei casi di interruzione della terapia per la presenza di effetti collaterali (3 RCT, 166 donne; RR 0.07; IC 95% 0.01, 0.37)

Referenze

1. King JF et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD001992

Che cosa aggiunge questo studio

Le indicazioni fornite da questo studio non derivano da un confronto (diretto o indiretto), ma sono fondate su una simulazione che ha identificato negli inibitori delle prostaglandine il farmaco di prima scelta per il trattamento della minaccia di parto pretermine. Ogni simulazione è meno rigorosa e i risultati sono meno affidabili di quelli ottenuti all'interno di RCT o di revisioni sistematiche di RCT condotti sul medesimo trattamento.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: revisione sistematica della letteratura condotta in Medline (1950-2008), Embase (1988-2008), The Cochrane Database of Clinical Trials (quarto trimestre 2007) e CINAHL (1982-2008). Sono stati esclusi gli RCT in cui il gruppo di allocazione non risultava mascherato. Non è stata eseguito alcun controllo della eterogeneità clinica per dosaggio e frequenza di somministrazione dei farmaci. Le dimensioni dei campioni sono, per alcuni trattamenti, insufficienti a riconoscere alcuni degli esiti considerati; in particolare, i 12 RCT che hanno valutato l'efficacia degli inibitori delle prostaglandine hanno incluso complessivamente nel braccio di trattamento 442 donne. Diversamente da quanto il titolo può far intendere, questa revisione sistematica non comprende una metanalisi ottenuta combinando fra loro i risultati del confronto diretto o indiretto fra i trattamenti e non consente di formulare una valutazione comparativa (non ci permette di dire che A è meglio di B e/o di C), ma solo di ottenere una stima della frequenza dell'esito considerato (in un gruppo di studi, A ha ridotto l'esito in x% dei casi).

Esiti: gli esiti sono obiettivi e la mancanza di cecità nel confronto fra vie di somministrazioni non è stata giudicata fonte di distorsione.

Trasferibilità

Popolazione studiata: manca una descrizione dei setting e delle popolazioni in cui gli RCT inclusi nella revisione sistematica sono stati condotti.

Tipo di intervento: manca una descrizione di dosaggio, via e durata di somministrazione dei tocolitici considerati. Il disegno di questo studio non comprende un confronto fra diversi interventi e non consente quindi di provare la superiorità degli inibitori delle prostaglandine sugli altri tocolitici.