Newsletter *perinatale*

BURLO GAROFOLO Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico materno-infantile

SaPeRiDoc Centro di Documentazione sulla Salute Perinatale e Riproduttiva

Newsletter (numero 17.2)



La nifedipina è meglio di altri tocolitici nella minaccia di parto pretermine

Conde-Agudelo A, et al. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. AJOG 2011;204:134.e1-20 [Medline]

Obiettivo

Revisione sistematica (RS) con metanalisi di studi clinici controllati randomizzati (RCT) per determinare efficacia e sicurezza della nifedipina come agente tocolitico nelle donne con minaccia di parto pretermine.

Metodo

Popolazione	26 RCT (2179 donne con diagnosi di minaccia di parto pretermine). Studi condotti negli Stati Uniti (7), Asia (11), Europa (7) e Brasile (1). Parto pretermine definito come presenza di contrazioni uterine con evidenza di modificazioni cervicali in 18 studi, 19 studi erano limitati a donne con membrane amniocoriali intatte, 8 studi includevano donne con gravidanza gemellare. L'età gestazionale al momento dell'arruolamento tra 20 e 36 settimane di gestazione.
Intervento	tocolisi in acuto con 10-30 mg di nifedipina orale o sublinguale, dose da carico, seguita da 10-20 mg di nifedipina orale ogni 4-8 ore per 24-72 ore (23 studi, 1964 donne); tocolisi di mantenimento con 20 mg di nifedipina orale ogni 4-6 ore fino a 37 settimane di gestazione o al momento del parto se precedente (3 studi, 250 donne). Venti RCT riportano che le donne assumevano corticosteroidi durante la tocolisi, sei studi non menzionano questo trattamento.
Controllo	tocolisi in acuto con beta2 agonisti (16 studi, 1278 donne), con magnesio solfato (5 studi, 556 donne), con atosiban (1 studio, 80 donne) e con nitroglicerina (1 studio, 50 donne); tocolisi di mantenimento con placebo (1 studio, 68 donne) o nessun trattamento (2 studi, 147 donne).
Oucomes/**E**siti	*primari*: relativi alla tocolisi in acuto, parto entro 48 ore ed entro 7 giorni dall'inizio del trattamento; relativi alla tocolisi di mantenimento, parto prima di 34 e di 37 settimane; inoltre morte perinatale, ricovero in terapia intensiva neonatale (TIN), alterato sviluppo neurologico a due anni, eventi materni avversi gravi. *Esiti secondari*: intervallo tra l'entrata nello studio e il momento del parto, età gestazionale al momento del parto, eventi materni avversi, sospensione del trattamento a causa di eventi avversi, peso alla nascita del neonato, punteggio di Apgar a 5 minuti, sindrome da distress respiratorio, enterocolite necrotizzante, emorragia intraventricolare, retinopatia del prematuro, ittero neonatale, sepsi neonatale, morte fetale, morte neonatale, lunghezza della degenza in TIN, funzionalità motoria e psicosociale a lungo termine, esiti neonatali e della gravidanza tra le donne arruolate prima di 32 settimane di gestazione.
Tempo	studi pubblicati tra il 1983 e il 2009. Il follow-up nei singoli studi è limitato al periodo perinatale, tranne in due RCT nei quali l'osservazione si è protratta fino a 2 anni (1 studio) e a 9-12 anni (1 studio) di vita del bambino.

Risultati principali

Non sono stati identificati trial di confronto fra nifedipina e placebo. Sedici dei 23 studi che valutano la nifedipina in fase acuta di tocolisi utilizzano come controllo i beta2 agonisti. La nifedipina rispetto ai beta2 riduce il rischio di: parto entro 7 gg. dall'inizio della terapia (RR: 0.82; IC 95%: 0.70, 0.97), parto <34 settimane (RR: 0.77; IC 95%: 0.66, 0.91), effetti collaterali materni (RR: 0.31, IC 95%: 0.18, 0.54), sindrome da distress respiratorio neonatale (RR: 0.63; IC 95%: 0.46, 0.86), enterocolite necrotizzante (RR: 0.21; IC 95%: 0.05, 0.94), emorragia intraventricolare (RR: 0.53; IC 95%: 0.34, 0.84), ittero (RR: 0.73; IC 95%: 0.57, 0.93) e ricovero in TIN (RR: 0.76; IC 95%: 0.62, 0.93). Nel gruppo nifedipina, il neonato ha un peso alla nascita significativamente maggiore (differenza media +178.8 g; IC 95%: 84.1, 273.6) e la durata del ricovero in TIN è significativamente più breve (differenza media -7.2 giorni; IC 95%: -3.3, -11.2). Rispetto al magnesio solfato (5 trial, 556 donne) la nifedipina non ha alcun effetto significativo, ma il suo impiego si associa a ridotta frequenza di effetti collaterali (RR: 0.63; IC 95%: 0.48, 0.82) e ridotto rischio di ricovero in TIN (RR: 0.72; IC 95%: 0.53, 0.97). In confronto con atosiban (1 studio, 80 donne) non si rileva alcuna differenza, ma un aumento di effetti avversi con nifedipina (RR: 2.29; IC 95%: 1.06, 4.95). Nessuna differenza nell'unico studio (50 donne) di confronto fra nifedipina e nitroglicerina. In tabella *(disponibile on line)* sono riportati i risultati statisticamente significativi, relativi agli esiti materni, dell'analisi limitata ai 13 studi di buona qualità (score di Jadad modificato ≥6), che non si discosta dai risultati complessivi della metanalisi. I risultati della comparazione fra nifedipina e beta2 agonisti rispetto a esiti feto-neonatali sono: aumentato peso alla nascita, +139.9 g (IC 95%: 13.9, 265.8); ridotti rischi di distress respiratorio, RR: 0.67 (IC 95%: 0.47, 0.94); enterocolite necrotizzante, RR: 0.21 (IC 95%: 0.05, 0.94); emorragia intraventricolare, RR: 0.58 (IC 95%: 0.36, 0.91); ittero neonatale, RR: 0.73 (IC 95%: 0.57, 0.93); ricovero in TIN, RR: 0.77 (IC 95%: 0.62, 0.96); ridotta durata del ricovero in TIN, -7.2 giorni (IC 95%: -3.3, -11.2). Anche nel confronto fra nifedipina e magnesio solfato, fra gli esiti feto-neonatali si rileva un minor rischio di ricovero in TIN, RR: 0.72 (IC 95%: 0.53, 0.97) e una minore durata del ricovero in TIN, -4.6 giorni (IC 95%: -0.9, -8.3); gli esiti materni con differenza statisticamente significativa sono riportati in tabella *(disponibile on line)*. Non è stato possibile valutare l'efficacia della nifedipina per la tocolisi acuta nelle gravidanze gemellari (2 studi, 35 gravide) e in caso di rottura precoce delle membrane amniocoriali (2 studi, 58 gravide) a causa della insufficienza dei dati. Nella tocolisi di mantenimento la nifedipina non risulta differente dal placebo o da nessuna terapia rispetto alla nascita pretermine (<34 e <37 settimana di gestazione), all'età gestazionale alla nascita, al numero di episodi ricorrenti di minaccia di parto pretermine, agli esiti avversi neonatali. La somministrazione di nifedipina si associa a un aumento statisticamente significativo della durata della gravidanza (differenza media pesata, WMD: 6.3 giorni; IC 95%: 1.2, 11.4).
La tabella con i risultati statisticamente significativi è disponibile nella versione on line.

Conclusioni

La nifedipina risulta migliore (riduzione parti entro 7 giorni e 34 settimane e significativo miglioramento degli esiti di salute neonatali) e maggiormente sicura nel confronto con beta2 agonisti. Rispetto al magnesio solfato non risulta più efficace, ma più sicura. I dati disponibili sull'efficacia rispetto ad atosiban e a nitroglicerina sono insufficienti e non permettono conclusioni. Nella terapia di mantenimento la nifedipina non risulta efficace anche se prolunga di alcuni giorni la gravidanza.

I testi della scheda di presentazione dello studio sono a cura di Chiara Alessandrini

Altri studi sull'argomento

Una linea guida nord-americana sulla gestione del travaglio [1] conclude che la nifedipina e i beta2 agonisti (in particolare la terbutalina) sono ugualmente efficaci nel ritardare il parto di 24-48 ore, ma - in un aggiornamento successivo a una indicazione del febbraio 2011 di Food and Drug Administration (FDA) sul rischio di gravi eventi avversi conseguenti all'utilizzo di terbutalina in gravidanza - raccomanda di non usare questa ultima molecola. Una linea guida inglese sul trattamento della minaccia di parto pretermine [2] riporta che non è documentata un'associazione fra uso di farmaci tocolitici e riduzione di mortalità e morbosità natale e perinatale e raccomanda la somministrazione di questi farmaci soltanto nei casi in cui sia necessario posticipare il parto per permettere la somministrazione di corticosteroidi per la maturazione polmonare fetale o per effettuare un "trasferimento in utero" del feto. La tocolisi, invece, non dovrebbe essere effettuata nei casi in cui sia controindicata la prosecuzione della gravidanza. La linea guida riporta che nifedipina e atosiban hanno mostrato la stessa efficacia nel posticipare il parto di 7 giorni e che la nifedipina, in confronto ai beta2 agonisti, è associata a un miglioramento degli esiti neonatali, sebbene non esistano dati a lungo termine. La linea guida raccomanda di non utilizzare dosi di nifedipina maggiori di 60 mg e riferisce che non ci sono dati sufficienti per raccomandare o no l'utilizzo di farmaci tocolitici nella minaccia di parto pretermine in caso di gravidanza multipla. Le raccomandazioni delle linee guida si basano sulle conclusioni di revisioni pubblicate fra il 2002 e il 2010. Una prima revisione [3] (12 RCT, 1029 donne) osserva, analogamente alla revisione qui riassunta, che i farmaci calcio-antagonisti (nifedipina in 10 degli studi inclusi), quando messi a confronto con altri agenti tocolitici (soprattutto beta-mimetici), riducono il rischio di parto entro 7 giorni dall'inizio del trattamento, parto pretermine <34 settimane di gestazione, eventi avversi tali da indurre la sospensione del trattamento, sindrome da distress respiratorio, emorragia intraventricolare e ittero neonatale. Una seconda RS [4] ha confrontato in maniera indiretta atosiban e nifedipina utilizzando come comparatori comuni i beta2 agonisti (13 studi, 1531 donne). Nella metanalisi degli studi inclusi in questa revisione la tocolisi con nifedipina riusulta associata a una riduzione statisticamente significativa della sindrome da distress respiratorio rispetto all'atosiban (odds ratio OR: 0.55, IC 95%: 0.32, 0.97) e a un tendenziale aumento, non statisticamente significativo, del numero di gravide con parto posticipato di 48 ore. Infine, la terza RS [5] (269 studi, 5607 donne) ha valutato la sicurezza dell'utilizzo in gravidanza dei calcio-antagonisti. Questa classe di farmaci infatti, pur essendo largamente utilizzata nel trattamento dell'ipertensione gestazionale e nella minaccia di parto pretermine, non è attualmente registrata per queste indicazioni. In questa RS la frequenza di eventi avversi osservati è risultata superiore nelle donne cui era stato somministrato un quantitativo totale di nifedipina pari a 60 mg (OR: 3.78; IC 95%: 1.27, 11.2).

Referenze

1. Institute for Clinical System Improvement. Management of labor. Third edition. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement, 2009
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolysis for women in preterm labour. LOndon: RCOG, 2011
3. King JF, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003;(1):CD002255
4. Coomarasamy A, et al. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. BJOG 2003;110:1045-9
5. Khan K, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2010;23:1030-8

Che cosa aggiunge questo studio

Questa revisione conferma l'efficacia e la maggiore sicurezza della nifedipina come agente tocolitico rispetto ai beta2 agonisti e rileva una maggiore sicurezza della nifedipina rispetto al magnesio solfato.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: RS ben condotta. Selezione degli studi, estrazione dei dati e valutazione della qualità adeguate. Soltanto la metà degli studi inclusi è di buona qualità e soltanto uno studio è in doppio cieco. Sono state condotte analisi stratificate per alcune caratteristiche che avrebbero potuto influenzare gli esiti quali: definizione di minaccia di parto pretermine; media o mediana della dilatazione cervicale all'arruolamento; pazienti in vera minaccia di parto pretermine; dose iniziale di nifedipina; stato delle membrane amniocoriali; parità; paese dove era stato condotto lo studio; mantenimento della terapia dopo tocolitisi in acuto e terapia antenatale con corticosteroidi.
Esiti: gli esiti sono chiari e ben descritti. Nuovi studi potrebbero modificare le conclusioni relative a alcuni degli esiti valutati, ma per i quali non sono disponibili informazioni in tutti gli studi inclusi.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è eterogenea; gli autori riferiscono però che la stima dell'efficacia non è modificata nell'analisi stratificata per le caratteristiche dello studio, come localizzazione del centro di arruolamento e criteri di diagnosi.
Tipo di intervento: l'intervento proposto è trasferibile nella nostra realtà, anche se la variabilità in dosaggio e modalità di somministrazione utilizzati nei diversi studi non permette di stabilire lo schema terapeutico più efficace.