Ennenaikaisen synnytyksen estohoito

SGY
Kuopio 18.11.2011
Mika Nuutila

Sidonnaisuudet

- Dosentti, erikoislääkäri
- HYKS NKL, osastonylilääkäri
- Valvira, obstetriikan asiantuntijalääkäri
- yksityislääkäri
- osallistunut yhdelle kongressimatkalle (2010) lääkealan yrityksen kustantamana

Agenda

- Ennenaikaisuuden määritelmiä
- Ennenaikaisuuden esiintyvyys
- Ennenaikaisen synnytyksen estohoito
  - Lepo
  - Cerclage
  - Lääkehoito
    - Kortikosteroidit
    - Antibioottihoito
    - Progesteroni
    - Tokolyysi

- Suosituksia?

Ennenaikainen synnytys (1)

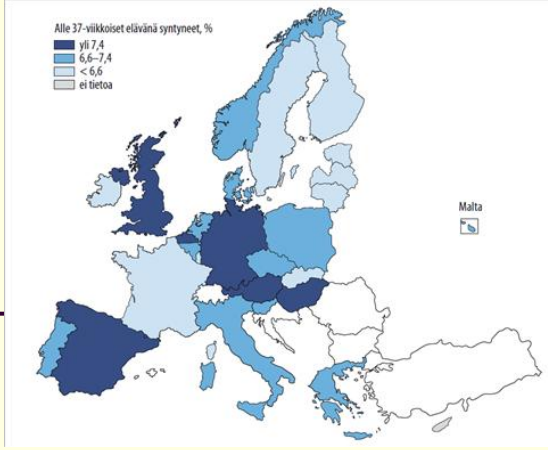
- < H 37^{+0}
- hieman ennenaikainen (late preterm): H 34^{+0} – 36^{+6}
- kohtalaisen ennenaikainen: H 28^{+0} - 33^{+6}
- erittäin ennenaikainen (extremely preterm): < H 28^{+0}

- keskonen: < 2500 g
  - pikkukeskonen: ≤ H 32^{+0} tai <1500 g
  - erittäin pienipainoinen keskonen: < 1000 g

Ennenaikainen synnytys (2)

- supistusten ja kohdunsuun ennenaikaisen kypsymisen aiheuttama spontaani ennenaikainen synnytys (true preterm birth)
- ennenaikaisen spontaanin lapsivedenmenon (PPROM) aiheuttama ennenaikainen synnytys
- hoitoperäinen (iatrogeeninen) ennenaikainen synnytys

Esiintyvyys



- Suomessa vuonna 2010 (THL)
  - < H 37^{+0}: 5.2%
  - < H 32^{+0}: 0.8%
  - ei muutoksia viimeisen 10 vuoden aikana
  - kaksosraskauksissa riski 6-8 kertainen (<H 37^{+0} lähes 45%; < H 32^{+0} 6.5%)

- USA vuonna 2005
  - < H 37^{+0}: 12.7% (yli 0.5 miljoonaa synnytystä)

Uhkaava ennenaikainen synnytys

- säännölliset tai kivuliaat supistukset tai kohdunkaulan kypsyminen, jotka saattavat johtaa synnytykseen
  - 1. vähintään 4 supistusta / 20 minuuttia
  - 2. supistusten kesto yli 30 sekuntia
  - 3. supistus on käsin tunnettavissa

[European Association of Perinatal Medicine-Study Group on Preterm Birth 2006]

Ennenaikainen supistelu (1)

- tavallista
- vain 10%:lla ei esiinny lainkaan
- raskausviikoilla 28-30 supistuksia esiintyy keskimäärin 4-5 kertaa vuorokaudessa
- supistusten taajuuden perusteella ennenaikaisen synnytyksen riskin arviointi epäluotettavaa (Edwards R & Duff P, 2003)
- vain 4% supistusten vuoksi H 22-34 sairaalapäivystykseen lähetetyistä synnytti < H 34^{+0} (Rahkonen L ym., 2009)
- ennen H 34^{+0} sairaalaan joutuneista supistelevista vain 12% synnytti viikon sisällä (meta-analyysi: Sotiriadis A ym., 2010)

Ennenaikainen supistelu (2)

- <u>"pieni riski":</u>
  - kivuttomia
  - epäsäännöllisiä
  - lyhytkestoisia

- <u>"suuri riski"</u>
  - kivuliaita
  - säännöllisiä
  - voimistuvia
  - + verislimainen vuoto

Onko hoitoa?

- "None of the currently available treatments for preterm labor can prolong pregnancy sufficiently to allow further intrauterine growth and maturation of the fetus"

  (Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Obstet Gynecol 1999)

Ennenaikaisen synnytyksen estohoito

- diagnoosi
- lepo
- cerclage
- lääkehoito
  - kortikosteroidit
  - antibiootti
  - progesteroni
  - tokolyysi

Diagnoosi

- Synnytys käynnissä?
- Lapsivesi mennyt?
- Oireet
  - supistukset
  - kivut
  - painon tunne
  - verislimainen vuoto
- Poissuljetaan
  - sikön ahdinko
  - kohdunsisäinen tulehdus

Lepo

- ei kontrolloituja tutkimuksia supistelevilla potilailla
- oireettomilla suuren riskin potilailla vuodelevon ei ole todettu vähentäneen ennenaikaisia synnytyksiä [Sosa ym., Cochrane DSR, 2004]

Kohdunkaulan tukiommel

- Kohdunkaulan rakenteellinen heikkous
  - synnynnäinen kohtuanomalia
  - kohdunsuun traumat synnytyksen tai raskauden keskeytyksen jälkeen
  - konisaation (veitsi, silmukka) jälkitilat
- Kohdunkaula on avautunut ilman supistuksia keskiraskaudessa (H 15-22)

- Tukiompeleesta saattaa olla hyötyä äideille, joilla anamneesin perusteella on suuri ennenaikaisen synnytyksen riski (Berghella V ym, 2005; RCOG multicentre trial, 1993)
  - vähintään 3 keskiraskauden keskenmenoa tai ennenaikaista synnytystä
  - yksi tai useampia keskiraskauden keskenmeno(ja) tai ennenaikaisia synnytyksiä ja kaikututkimuksessa kohdunkaulan pituus < 25 mm

- Ei hyötyä: ainoa löydös on kaikututkimuksessa todettu lyhyt kohdunkaula (To MS ym, 2004; Belej-Rak T ym., 2003)

- Päivystystoimenpide saattaa pidentää raskauden kestoa, kun vesikalvopussi emättimessä (Althuisius SM ym, 2003; Daskalakis G ym, 2007)

- Cerclage lisää tulehdusriskiä (To MS ym, 2004)

- Vasta-aiheet: käynnissä oleva synnytys ja kohdunsisäinen infektio

- Intra-abdominaalinen cerclage!?

Kortikosteroidihoito ennenaikaisen synnytyksen uhatessa (KH-suositus,2009)

- tavoitteena on parantaa vastasyntyneen ennustetta
  - RDS
  - aivoverenvuodot (myös < 24 h)
  - ?
- H 23^{+0} – 34^{+6} (optimaalinen 1-7 vrk < synnytystä)
- myös ennenaikaisen lapsivedenmenon, pre-eklampsian ja äidin diabeteksen yhteydessä sekä monisikiöraskauksissa)
- erityistilanteissa myös > H 34^{+6}
- harkinnanvaraisesti yksi tehosteannos
- betametasoni i.m. 12 mg x 2 24 tunnin välein (dexametasoni 6mg x 4 i.m. 12 tunnin välein, kun betametasonia ei käytettävissä)

Antibioottihoito (1)
(ei korionamnioniitin hoito)

- PPROM liittyy noin 50%:ssa kliiniseen tai subkliiniseen infektioon, ja aiheuttaa 25-30% ennenaikaisista synnytyksistä (esim. ACOG, 2007)
- PPROM < H 34+0: synnytys käynnistyy kahden vuorokauden sisällä vain 26 - 37%:lla (PROM: 75%)
- PPROM voi johtaa
  - korionamnioniittiin ja sikiön infektioon
  - napanuorakompressioon
  - istukan toiminnan häiriöihin
  - istukkaverenvuotoon
  - istukka-ablaatioon
  - letaaliin keuhkohypoplasiaan

Antibioottihoito (2)

- antibioottihoito on ilmeisesti aiheellista, jos sikiökalvot ovat puhjenneet ennenaikaisesti, mutta ei silloin, kun kalvot ovat ehyet eikä äidillä ole kohtutulehdusta [B]
- diagnostiikka
- korionamnioniitin hoito
- ei tutkimusnäyttöä kuinka kauan raskautta voidaan turvallisesti jatkaa < H 30^{+0} PPROM:n jälkeen
- H 30^{+0} – 36^{+6} PPROM:n jälkeen saattaa äidin ennusteen kannalta synnyttäminen olla parempi vaihtoehto kuin raskauden pitkittäminen; vastasyntyneen ennusteen kannalta ei liene eroa [C]

Antibioottihoito (3)

- laajakirjoinen antibiootti vähentää korionamnioniitin sekä vastasyntyneen infektion ja poikkeavien aivolöydösten riskiä [A]
- antibioottihoidon valinta ja kesto?
  - kefuroksiimi 1.5 g x 3 x 3?
  - penisillilliini?
  - erytromysiini [ureaplasma, mycoplasma]? (Yudin M, SOGC, 2009)

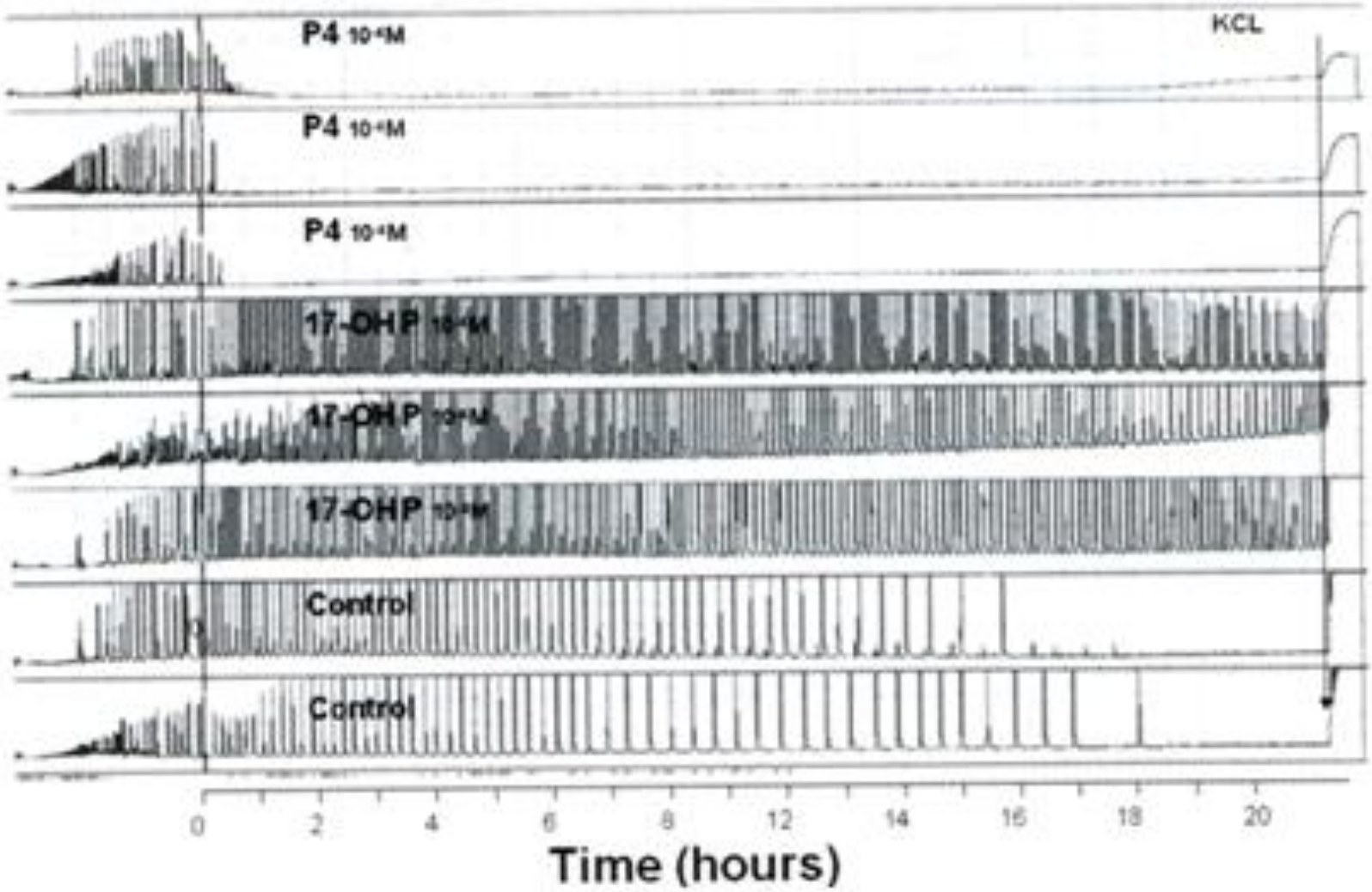
Progesteroni (1)

- tavoite: pidentää raskautta aiemmin ennenaikaisesti synnyttäneillä
- myös?: lyhyt cervix, monisikiöraskaus, cerclage in situ, kohtuanomaliat ...?
- näyttö sekä vaginaalisesti (puikko, kapseli, geeli) annettavan luonnollisen progesteronin että lihakseen annettavan synteettisen 17-α-hydroksiprogesteronikaproaatin tehosta on ristiriitaista (mm. Dodd JM ym., Cochrane DSR, 2006 ja Dodd JM ym., Systematic Review, 2008)

Progesteroni (2)

- Vaikutus
  - 1. cervixin kypsymiseen: säätelee extracellulaarimatrixin permeabiliteettia ja metaboliaa sääätelevien geenien expressiota; vähentää myös inhibitoristen proinflammatoristen sytokiinien tuotantoa ja edelleen cervixin prostaglandiineja
  - 2. inhiboi myometriumaktiviteettia useilla mekanismeilla
    - in vitro progesteroni, mutta EI 17-OH P, estää suoraan kohdun supistuksia (Ruddock ym. Am J Obstet Gynecol 2009)
    - "ylläpitotokolyytti" (Borna S & Sahabi N. Aust NZ J Obstet Gynecol 2008

Time Schedule of Gestation



Progesteroni (3)

- ei näyttöä tehosta monisiöraskauksissa (Lim AC ym, Obstet Gynecol 2011,Rouse DJ ym, NEJM 2007, mutta Hartikainen-Sorri A-L ym, Am J Obstet Gynecol jo 1980!)
- ei näyttöä, että hoidon myötä mahdollisesti saavutettavalla raskauden keston pitenemisellä olisi vaikutusta vastasyntyneen ennusteeseen (Apgar-pisteet, aivoverenvuodot, RDS-tauti, neonataalikuolleisuus) tai lasten pitkäaikais-sarastavuuteen (Dodd ym., 2006, 2008)
- ACOG (2008) suosittaa, vaikka käyttö USA:ssakaan ei ole vakiintunut
- useita kansainvälisiä monikeskustutkimuksia meneillään (www.clinicaltrials.com, www.controlled-trials.com)

Tokolyysi

- tavoite: siirtää ennenaikaista synnytystä niin kauan, että ehditään
  - 1) toteuttaa antenaataalinen kortikosteroidihoito
  - 2) siirtää synnyttäjä sopivaan synnytyssairaalaan
- ei näyttöä, että tokolyysi sinänsä parantaisi vastasyntyneen ennustetta ja estäisi varsinaisen ennenaikaisen synnytyksen
- mikäli ennen H 35 on päätetty antaa kortikosteroidihoito, on myös tokolyysi indisoitu

Tokolyytit

- 1. Kalsiumkanavan salpaajat (esim. nifedipiini)[*p.o.*]
- 2. Betasympatomimeetit (esim. ritodriini)[*i.m., i.v., p.o.*]
- 3. Oksitosiinireseptoriantagonisti (atosibaani)[*i.v.*]
- 4. Syklo-oksygenaasin estäjät (indometasiini)[*p.o.*]
- 5. Typpioksidin luovuttajat (glyseryylinitraatti)[*i.v., trd*]
- 6. Magnesiumsulfaatti [*i.v.*]

Table 1. Aggregated Trial Characteristics Listed by Treatment

Treatment	Trials With Data	Total No. of Participants	Mean Gestational Age (wk)	Trials Reporting on at Least 5 of 6 Outcomes	Trials With Cochrane "A" Allocation Score
Placebo/control	10	904	30.6	3 (30)	7 (70)
Betamimetics	39	2,567	29.6	15 (38)	26 (66)
Calcium-channel blocker	20	868	30.6	10 (50)	12 (60)
Magnesium sulfate	19	935	30.9	2 (10)	14 (74)
Oxytocin receptor antagonists	8	1,249	30.1	5 (62)	7 (88)
Prostaglandin inhibitors	12	442	30.2	0 (0)*	10 (83)
Nitrates	3	211	30.3	1 (33)	3 (100)

Data are n (%).A trial comparing two drugs will be represented in two lines above and the number in each arm will contribute to the total number of participants.* Two trials (17%) using prostaglandin inhibitors reported on four of the extracted outcomes.

(Haas DM ym. Tocolytic Therapy. A Meta-Analysis and Decision Analysis.Obstet Gynecol 2009; 113:585-94)

1. Kalsiumsalpaajat (nifedipiini p.o.) [1]

- ei lumekontrolloituja tutkimuksia
- VAIKUTUS RASKAUDEN KESTOON: ”siirtävät muihin tokolytteihin (pääasiassa verrattu betamimeetteihin) verrattuna useammin synnytystä 7 vrk sekä ennen 34. raskausviikon täyttymistä” (King JF ym., Cochrane DSR, 2003) [RR 0.76; 95% CI 0.60-0.97 ja RR 0.83; 95% CI 0.69-0.99]
- VAIKUTUS VASTASYNTYNEEN ENNUSTEESEEN: ”verrattuna betamimeetteihin vähentävät morbiditeettia (RDS, NEC, IVH, keltaisuus)” (King JF ym., Cochrane DSR, 2003)

Kalsiumsalpaajat [2]

- ÄIDIN HAITTAVAIKUTUKSET:
  - verenpaineen lasku
  - huimaus
  - dyspnoea
  - päänsärky
  - hypoxia (yhdessä ritodriinin kanssa)
  - maksaentsyymien nousu
  - bradykardia, sydämen supistuvuuden heikentyminen ja neuromuskulaarinen blokadi (yhdessä $MgSO_4$:n kanssa)

Kalsiumsalpaajat [3]

- HAITTAVAIKUTUKSET SIKIÖLLE JA VASTASYNTYNEELLE: ei tunneta

- VASTA-AIHEET: matala verenpaine

2. Betasympatomimeetit (ritodriini i.m., i.v., p.o.) [1]

- VAIKUTUS RASKAUDEN KESTOON:
  - parenteraalisesti annettuna siirtävät synnytystä 48 tuntia - mutta ei 7 vrk - eteenpäin lumelääkettä tehokkammin [OR 0.59; 95% CI 0.42-0.83]

(A systematic review and quality assessment of systematic reviews of randomised trials of interventions for preventing and treating preterm birth. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol, 2009 & Anotayanoth S ym., Cochrane DSR, 2004)

Betasympatomimeetit [2]

- <u>oraalisesti</u> annosteltuna eivät ole lumelääkettä tehokkaampia (Withworth M ym. Cochrane DSR, 2008 [RR 1.07; CI 0.14-8.09] & Dodd JM, Cochrane DSR, 2006)

- VAIKUTUS VASTASYNTYNEEN ENNUSTEESEEN:
  - ei vaikutusta perinataaliseen morbiditeettiin (RDS) tai mortaliteettiin (Anotayanoth S ym., Cochrane DSR, 2004)

Betasympatomimeetit [3]

- ÄIDIN HAITTAVAIKUTUKSET:
  - takykardia
  - verenpaineen lasku
  - sydämen tykyttely
  - hengitysvaikeudet
  - rintakipu
  - keuhkopöhö
  - hyperkalemia
  - hyperglykemia

- HAITTAVAIKUTUKSET SIKIÖLLE JA VASTASYNTYNEELLE:
  - takykardia

(Simhan HN. NEJM,2007)

Betasympatomimeetit [4]

- VASTA-AIHEET:
  - äidin sydänsairaus, joka herkkä takykardialle
  - huonossa tasapainossa oleva diabetes

Oksitosiinireseptoriantagonisti (atosibaani i.v.) [1]

- VAIKUTUS RASKAUDEN KESTOON:
  - atosibaani siirtää synnytystä 48 tuntia useammin kuin lumelääke [RR 1.13; 95% CI 1.02-1.26] (mm. Coomarasamy A ym., Med Sci Monit, 2002)
  - atosibaanin tokolyyttinen teho (synnytyksen siirtyminen 48 tuntia tai 7 vrk) ei eroa betamimeettien tehosta raskausviikoilla 20-36 [RR 1.07; 95% CI 0.98-1.17] (Papatsonis D ym., Cochrane DSR, 2005)

Atosibaani [2]

- VAIKUTUS VASTASYNTYNEEN ENNUSTEESEEN:
  - ei paranna ennustetta lumelääkkeeseen tai betamimeetteihin verrattuna (Papatsonis D ym., Cochrane DSR, 2005)
  - yhdessä tutkimuksessa (Romero R ym., Am J Obstet Gynecol, 2000) atosibaanin antoon ennen raskausviikkoa 28 liittyi enemmän vastasyntyneiden kuolemia 1. elinvuoden aikana (?)

Atosibaani [3]

- ÄIDIN HAITTAVAIKUTUKSET:
  - mahdolliset yliherkkyys- ja pistospaikkareaktiot (Romero R ym., Am J Obstet Gynecol, 2000)
- HAITTAVAIKUTUKSET SIKIÖLLE JA VASTASYNTYNEELLE:
  - ei tunneta
- VASTA-AIHEET
  - ei
- Kallein

Syklo-oxygenaasi-inhibiittorit (indometasiini p.o.) [1]

- VAIKUTUS RASKAUDEN KESTOON:
  - verrattuna lumelääkkeeseen indometasiini vähentää synnytyksiä ennen 37 raskausviikkoa ja pitkittää raskauden kestoa (King J ym., Cochrane DSR, 2005)
  - "vain 80 indometasiinilla hoidettua naista 1000:sta synnytti 48 tunnin sisällä verrattuna betamimeeteillä, kalsiumsalpaajilla, $MgSO_4$:lla tai OTR-antagonistilla hoidettuihin naisiin (182-416/1000)"

    (Haas DM ym. Tocolytic therapy. A meta-analysis and decision analysis. Obstet Gynecol, 2009)

Syklo-oxygenaasi-inhibiittorit [2]

- VAIKUTUS VASTASYNTYNEEN ENNUSTEESEEN:
  - ei tutkittu
- ÄIDIN HAITTAVAIKUTUKSET
  - pahoinvointi
  - närästys
  - oksentelu
  - gastriitti
  - trombosytopenia

Syklo-oxygenaasi-inhibiittorit [3]

- HAITTAVAIKUTUKSET SIKIÖLLE TAI VASTASYNTYNEELLE:
  - lapsiveden vähentyminen
  - avoimen valtimotiehyeen sulkeutuminen
  - periventrikulaarinen leukomalasia
  - pitkittynyt munuaisten vajaatoiminta
  - pulmonaalihypertensio
  - NEC

Syklo-oxygenaasi-inhibiittorit [4]

- VASTA-AIHEET
  - trombosytopenia
  - vuototaipumus
  - maksan tai munuaisten vajaatoiminta
  - ulcustuti
  - ASA-yliherkkyys

Typpioksidin luovuttajat (nitroglyseriini i.v., transderm) [1]

- transdermaalisesti annettuna siirtää synnytystä merkittävästi useammin kuin lumelääke (Smith GN ym., Obstet Gynecol, 1999)
- ei eroa verrattuna ritodriiniin synnytyksen siirtymisessä 48 tuntia tai raskauden pitkittymisessä viikolle 37 (Lees CC ym., Obstet Gynecol, 1999)

Typpioksidin luovuttajat [2]

- VAIKUTUS VASTASYNTYNEEN ENNUSTEESEEN:
  - verrattuna lumelääkkeeseen vähentänyt merkittävästi vastasyntyneen sairastavuutta (RDS, NEC, IVH, PLM) (Smith GN ym., Obstet Gynecol, 1999)
- ÄIDIN HAITTAVAIKUTUKSET:
  - huimaus, kasvojen ja kaulan punoitus, verenpaineen lasku, päänsärky

Typpioksidin luovuttajat [3]

- HAITTAVAIKUTUKSET SIKIÖLLE TAI VASTASYNTYNEELLE:
  - ei tunneta
- VASTA-AIHEET:
  - matala verenpaine

Magnesiumsulfaatti (MgSO4) [1]

- VAIKUTUS RASKAUDEN KESTOON:
  - ei eroa lumelääkkeeseen verrattuna siirtämään synnytystä 48 tuntia (Crowther CA ym., Cochrane DSR, 2002 & Cox SM ym., Am J Obstet Gynecol, 1990)
- VAIKUTUS VASTASYNTYNEEN ENNUSTEESEEN:
  - mahdollisesti lisää peri-ja neonataalista mortaliteettia (Grimes DA ym., Obstet Gynecol, 2006)

MgSO4 [2]

- ÄIDIN HAITTAVAIKUTUKSET:
  - kasvojen ja kaulan punoitus, hikoilu, pahoinvointi, jänneheijasteiden sammuminen, hengitysvaikeudet, jopa sydänpysähdys (suurilla annoksilla), yhdessä kalsiumsalpaajan kanssa sykkeen lasku, sydämen supistuvuuden huonontuminen, neuromuskulaarinen blokadi …

MgSO4 [3]

- HAITTAVAIKUTUKSET SIKIÖLLE JA VASTASYNTYNEELLE:
  - ?; ristiriitaisia tuloksia
- VASTA-AIHEET:
  - Myasthenia gravis

Nestehoito

- teoreettisesti vaikuttaa kohdun supistustoimintaa hillitsevästi lisäämällä kohdun verenvirtausta ja vähentämällä antidiureettisen hormonin ja oksitosiinin eritystä

- Stan CM ym., Cochrane DSR, 2002 (Hydration for treatment of preterm labor):
  - 2 tutkimusta; 228 naista; < H 37
  - nestehoito (i.v. tai p.o.) vs. ei hoitoa
  - ei eroa ennenaikaisten synnytysten määrissä
  - ei eroa vastasyntyneiden teho-osastolle joutuvien määrissä
  - ”ei vuodelepoa tehokkaampaa”

Tokolyysi ja PPROM

- ?
- takana usein infektio
- mahdollisesti indisoitu lyhytaikaisesti antenataalisteroidin (ja antibiootin?) vaikutuksen mahdollistamiseksi sekä äidin siirtämiseksi tertiääriyksikköön (Mercer BM, 2007)
- tokolyysihoidolla (tutkimuksissa käytetty lähinnä betamimeettejä ja $MgSO_4$:a) raskautta on pystytty pitkittämään 1-7 vrk, mutta selvää hyötyä vastasyntyneen ennusteeseen, morbiditeettiin (RDS, NEC) tai mortaliteettiin ei ole pystytty osoittamaan (Mercer BM, 2007)

Tokolyyttien sivuvaikutuksista

- de Heus R ym., BMJ, 2009
  - 2006-2007 (NL, BEL)
  - 1910 naista; 28 sairaalaa
  - keskimääräinen gestaatioikä 29 viikkoa
  - nifedipiini (n=542), atosibaani (n=575), ritodriini ja fenoteroli (n=175), indometasiini (n=35), MgSO4, transdermaalinen nitroglyseriini (n=4) + yhdistelmä- (n=311) ja toistetut hoidot (n=268)

Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study

Table 2

Serious maternal adverse events associated with tocolytic treatment

Serious adverse event	Tocolytic	No of fetuses	Intensive care	Causality
Dyspnoea	Ritodrine	1	No	Probable
Dyspnoea	Fenoterol	1	No	Probable
Dyspnoea	Atosiban, nifedipine, and ritodrine*	1	No	Probable
Dyspnoea	Fenoterol	1	No	Probable
Dyspnoea	Nifedipine	2	No	Possible
Dyspnoea	Atosiban and fenoterol*	1	Yes	Possible
Hypotension	Nifedipine	1	No	Probable
Hypotension	Nifedipine	1	No	Certain
Hypotension	Nifedipine	2	No	Certain
Hypotension	Nifedipine	1	No	Certain
Cardiac failure	Atosiban then fenoterol†	1	Yes	Possible
Hypoxia	Nifedipine and ritodrine*	2	No	Probable
Lung oedema	Atosiban, nifedipine, and fenoterol*	2	Yes	Possible
Lung oedema	Atosiban and nifedipine*	1	Yes	Probable
Dyspnoea	Fenoterol	1	No	Unlikely
Deep vein thrombosis	Ritodrine then nifedipine†	2	No	Unlikely

Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study

Table 3

Mild maternal adverse events associated with tocolytic treatment

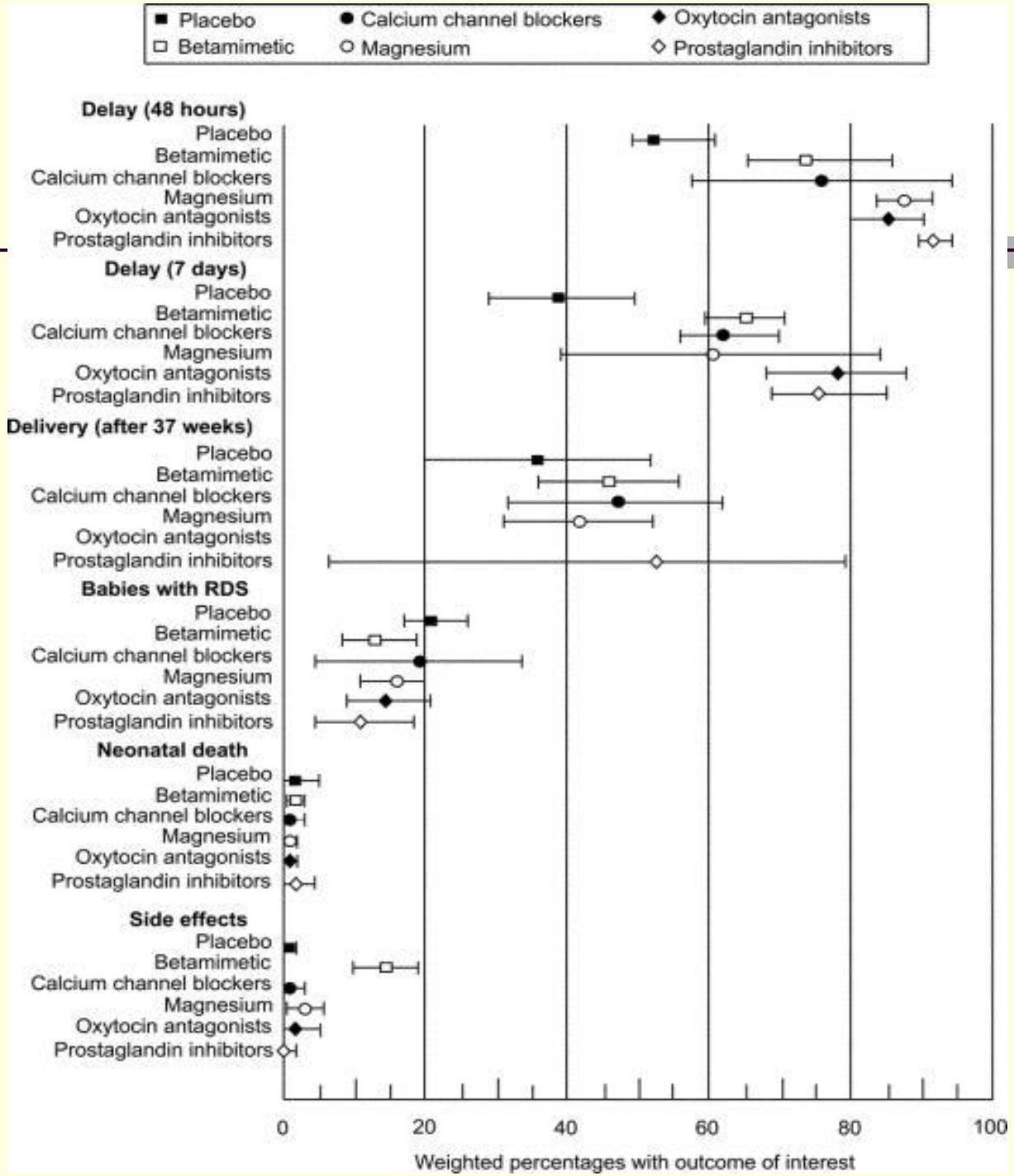
Mild adverse events	Tocolytic	No of fetuses	Causality
Hypotension	Nifedipine	2	Possible
Hypotension	Nifedipine	1	Probable
Hypotension	Nifedipine	1	Probable
Tachycardia	Nifedipine	1	Possible
Tachycardia	Atosiban then nifedipine*	1	Possible
Tachycardia	Ritodrine	1	Probable
Tachycardia	Fenoterol	1	Probable
Tachycardia	Nifedipine	1	Probable
Tachycardia	Fenoterol	1	Certain
Nausea	Atosiban	1	Possible
Headache	Atosiban then nifedipine*	1	Possible
Headache	Fenoterol	1	Probable
Headache	Atosiban, nifedipine, ritodrine, and minitran†	1	Probable
Headache	Nifedipine	1	Probable
Syncope	Nifedipine	1	Unlikely

Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study

Table 4

Adverse drug reactions associated with single tocolytic treatment. Values are numbers (percentages) of women unless stated otherwise

Tocolytic	No of patients	Severity of adverse drug reaction		Total	Relative risk* (95% CI)
		Serious	Mild		
β mimetics	175	3 (1.7)	4 (2.3)	7 (4.0)	3.8 (1.6 to 9.2)
Nifedipine	542	5 (0.9)	6 (1.1)	11 (2.0)	2.0 (0.8 to 4.8)
Atosiban	575	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0.07 (0.01 to 0.4)
Cyclo-oxygenase inhibitors	35	0	0	0	NA



(Haas DM ym., 2009)

Table 2. Weighted Percentages of Tocolytic Agents for Both Efficacy and Toxicity

Drug	Delay of Delivery			Neonates With RDS	Neonatal Death	Adverse Effects
	48 h	7 d	After 37 wk			
Placebo/control	53 (45–61) [9]	39 (28–49) [8]	36 (20–52) [3]	21 (17–26) [3]	2 (0–5) [3]	1 (0–2) [6]
Betamimetics	75 (65–85) [29]	65 (59–71) [26]	46 (36–56) [15]	13 (8–18) [17]	2 (1–3) [20]	14 (9–18) [32]
Calcium-channel blocker	76 (57–95) [17]	62 (56–69) [10]	47 (32–62) [12]	19 (4–33) [11]	1 (0–3) [12]	1 (0–3) [16]
Magnesium sulfate	89 (85–93) [11]	61 (39–84) [5]	42 (31–53) [7]	16 (11–20) [9]	1 (0–2) [9]	3 (1–6) [16]
Oxytocin receptor antagonists	86 (80–91) [8]	78 (68–88) [6]	No data	14 (8–21) [5]	1 (0–2) [6]	2 (0–5) [6]
Prostaglandin inhibitors	93 (90–95) [8]	76 (67–85) [3]	43 (6–79) [4]	11 (4–18) [4]	2 (0–4) [4]	0 (0–2) [6]

RDS, respiratory distress syndrome. Data are % (95% confidence interval) of women experiencing the outcome and [number of studies reporting the outcome]. Adverse effects are those that required discontinuation of the medication.

(Haas DM ym. Tocolytic Therapy. A Meta-Analysis and Decision Analysis.Obstet Gynecol 2009; 113:585-94)

Yhteenvetoa [1]

- näyttö progesteronin tehosta toistaiseksi ristiriitaista; ei vaikutusta vastasyntyneen ennusteeseen; luonnollisen progesteronin tokolyyttinen vaikutus mielenkiintoinen
- tokolyyttiset lääkeaineet ovat lumelääkettä tehokkaampia siirtämään synnytystä 48 tuntia tai 7 päivää
- tokolyyttisten lääkkeiden ei suoranaisesti ole todettu parantavan sikiön tai vastasyntyneen ennustetta, mutta niitä on käytetty siirtämään synnytystä 48 tuntia, jotta mahdollistetaan
  - antenataalisteroidin maksimaalinen vaikutus ja
  - äidin siirto tertiääriyksikköön, jossa on vastasyntyneiden teho-osasto
- vain ritodriini-hydrokloridi (US, EUR) ja atosibaani (EUR) rekisteröity tokolyyttisiksi lääkkeiksi

Yhteenvetoa [2]

- tutkimukset ovat tutkimusasetelmiltaan heterogeenisia
- vähän eri lääkeaineryhmiä vertailevia tutkimuksia; vertailuja plaseboon kyllä on; huono näyttö jonkun lääkeaineryhmän "ylivertaisuudesta"
  - esim. nifedipiinin ja atosibaanin vertailu (suuri RCT) tarvitaan
- lääkeaineiden tehoa (raskauden pitkittyminen) suhteutettuna niiden haittavaikutuksiin ei ole tarpeeksi tutkittu
- useimpien lääkeaineiden annokset eivät ole vakiintuneet (esim. nifedipiini)

Yhteenvetoa [3]

- betamimeeteillä eniten vakavia sivuvaikutuksia (?) [keuhkopöhö], mutta myös kalsiumsalpaajilla [hypotensio]
- yhdistelmähoidoilla myös paljon sivuvaikutuksia
- vähiten vakavia sivuvaikutuksia atosibaanilla ja indometasiinilla (de Heus ym., 2009 ja Haas DM, 2009)
- $MgSO_4$ on tokolyyttinä tehoton
- nestehoito ei estä ennenaikaisia supistuksia

Yhteenvetoa [4]

- ideaali tokolyytti = tehokas, halpa, ei äidin eikä sikiön / vastasyntyneen sivuvaikutuksia: yksikään tokolyytti ei täytä näitä kriteerejä
- KH suosittaa
  - kalsiumsalpaajia
  - atosibaania
- indometasiini?