



LINEE GUIDA AOGOI

EMORRAGIA POST-PARTUM: LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE, LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO





LINEE GUIDA AOGOI

EMORRAGIA POST-PARTUM: LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE, LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO



Copyright © 2009

ISBN 88-6135-100-X
978-88-6135-100-4



Via Gennari 81, 44042 Cento (Fe)
Tel. 051.904181/903368 - Fax 051.903368
www.editeam.it info@editeam.it

Progetto Grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati, nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'autore e l'Editore, declinano, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori di stampa, peraltro, sempre possibili.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc., anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi siano protetti dalle relative leggi e regolamenti.

I contenuti del presente Volume non sostituiscono i consigli del proprio medico che va sempre consultato.

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2009.

INDICE

EMORRAGIA POST-PARTUM: LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE, LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO	“	23
(Yoram J. Meir, Paola Lanza, Bassano D.G., Nicola Natale, Milano, Emilio Arisi, Trento)		
- Introduzione.....	“	25
- Definizione e fattori di rischio.....	“	25
- Prevenzione dell'emorragia del post-partum.....	“	26
- Assistenza al secondamento.....	“	27
- Farmaci uterotonici.....	“	28
<i>Gli agonisti dell'ossitocina nella prevenzione dell'EPP</i>		
<i>Quando effettuare la somministrazione di uterotonici?</i>		
<i>Altre procedure nel management attivo</i>		
- Etiologia, diagnosi di EPP e valutazione dell'emorragia.....	“	30
<i>Valutazione dell'emorragia</i>		
- Emorragia post-partum: approccio iniziale e terapia medica.....	pag.	32
<i>Inquadramento e terapia iniziale</i>		
<i>Mantenimento della volemia</i>		
<i>Terapia mirata</i>		
<i>Farmaci uterotonici</i>		
- Analoghi delle prostaglandine.....	“	36
- Terapie non farmacologiche in caso di emorragia post-partum.....	“	38
<i>Tamponamento uterino</i>		
<i>Embolizzazione delle arterie uterine</i>		
- Procedure chirurgiche.....	“	39
<i>Procedure chirurgiche conservative</i>		
- Tecniche vascolari.....	“	39
<i>Sutura dei vasi uterini</i>		
<i>Devascolarizzazione graduale dell'utero</i>		
<i>Legatura bilaterale delle arterie ipogastriche</i>		
- Tecniche compressive.....	“	40
<i>Sutura B-Lynch</i>		
<i>Suture compressive multiple</i>		
<i>Procedure chirurgiche demolitive: isterectomia post-partum d'emergenza</i>		
<i>Tamponamento pelvico</i>		
- Conclusioni.....	“	42
- Raccomandazioni.....	“	42
- Bibliografia.....	“	45

EMORRAGIA POST-PARTUM: LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE, LA DIAGNOSI ED IL TRATTAMENTO

Autori

Yoram J. Meir

U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia - Ospedale San Bassiano, Bassano D.G.

Nicola Natale

Milano

Emilio Arisi

U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia - Ospedale Santa Chiara, Trento

Paola Lanza

U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia - Ospedale San Bassiano, Bassano D.G.

Revisione e critica

Salvatore Bennici

U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia, Agrigento

Giovanni del Frate

U.O.C. di Ostetricia e Ginecologia, San Daniele del Friuli

Coordinamento

Giampaolo Mandruzzato

Presidente Fondazione Confalonieri-Ragonese, Trieste

INTRODUZIONE

Nonostante ci siano stati notevoli miglioramenti nel management dell'Emorragia Post-Partum (EPP), questa rappresenta ancora una causa significativa di morbidità e mortalità materna sia nei Paesi in via di sviluppo che in quelli nei quali le strutture ospedaliere sono dotate delle più moderne attrezzature mediche. L'incidenza della EPP varia notevolmente a seconda dei criteri utilizzati per definire questa complicanza. Una stima ragionevole appare dall'1 al 5% di tutti i parti. Uno studio recente mette in evidenza come una EPP si manifesti nel 6% dei casi dopo un taglio cesareo primario (1).

Questa complicanza del parto è sicuramente una delle più difficili sfide con cui medici e altro personale sanitario si confrontano. In Gran Bretagna è stato valutato che il trattamento della EPP è stato inadeguato nel 71% delle donne che sono morte per questa complicanza. L'inadeguato trattamento è risultato conseguenza di una scarsa comunicazione tra i professionisti nel 42% dei casi, di una mancata diagnosi nel 38% dei casi, di una mancata valutazione della gravità nel 39% dei casi e di un trattamento non ottimale nel 38% dei casi (Why mothers die 1997-9). Anche in Italia la EPP rappresenta una delle cause principali di morte nel post-partum. In Lombardia negli anni 1996-8 vi sono state effettuate 0,65 isterectomie ogni 1.000 parti di cui il 56,3% per EPP.

La prevenzione, la diagnosi precoce ed un tempestivo ed adeguato intervento terapeutico, rappresentano i metodi più efficaci per minimizzare l'impatto clinico di tale complicanza sulla paziente. Il personale addetto alle cure intrapartum dovrebbero mettere in atto in modo sistematico e routinario, tutti gli interventi atti a prevenire la comparsa della EPP. Regole pratiche dovrebbero essere stabilite per facilitare l'identificazione di donne ad alto rischio di EPP e permettere interventi medici tempestivi quando intervengono sanguinamenti eccessivi. Farmaci appropriati assieme ad altri presidi sanitari dovrebbero essere prontamente disponibili e ben conosciuti da tutto il personale. Questo documento revisionerà gli aspetti clinici della EPP e fornirà Linee Guida per aiutare gli operatori a prevenire ed affrontare un eccessivo sanguinamento post-partum.

DEFINIZIONE E FATTORI DI RISCHIO

Un'emorragia che interviene entro le prime 24 ore dal parto è classificabile come **emorragia post-partum precoce**, mentre un sanguinamento eccessivo che si presenta dopo le 24 ore e fino a 12 settimane post-partum viene classificata come **emorragia post-partum tardiva**. La definizione esatta di emorragia post-partum resta problematica. Pritchard (2) ha valutato che la perdita ematica si aggira mediamente intorno ai 500 ml nei parti vaginali e intorno ai 1.000 ml nei parti cesarei. Perdite ematiche superiori sono classificate come EPP, tuttavia è noto che la stima delle perdite ematiche è inaffidabile. Un'altra definizione di EPP è una diminuzione della concentrazione di emoglobina e/o di ematocrito uguale o superiore al 10%. Questa valutazione rappresenta un approccio retrospettivo che può essere utile in protocolli di ricerca per stabilire fattori di rischio o paragonare l'efficacia dei trattamenti, ma non risulta utile da un punto di vista clinico nei casi di eccessivo sanguinamento. Combs (4) ha suggerito una definizione clinica della EPP, come "condizione che necessita di una emotrasfusione".

Questa definizione è gravata di un'ampia variabilità dovuta all'attitudine pratica nei confronti delle trasfusioni da parte dei pazienti e dei medici. Infine, seppure soggettiva e vaga, la definizione clinica probabilmente più adeguata, è quella di "sanguinamento eccessivo che rende la paziente sintomatica (giramenti di testa, vertigini, svenimenti), e/o risulta in segni di ipovolemia (ipotensione, tachicardia o oliguria)".

Per ogni gestante, diversi fattori entrano in gioco nel determinare il rischio di EPP. Ciascuno di questi fattori di rischio possono essere interpretati come una predisposizione della donna perché si verifichi una condizione favorente l'EPP.

Uno studio relativo a 154.311 parti ha messo a confronto 666 casi di EPP a controlli nei quali questa complicanza non si era manifestata (5). I fattori ostetrici che sono apparsi più significativamente associati all'EPP, sono elencati nella tabella 1.

TABELLA 1
FATTORI DI RISCHIO PER L'EPP (5)

Fattore	Odds ratio (IC 95%)
Placenta ritenuta	3,5 (2,1-5,8)
Mancata progressione nel periodo dilatante	3,4 (2,4-4,7)
Placenta accreta	3,3 (1,7-6,4)
Lacerazioni	2,4 (2,0-2,8)
Parto operativo vaginale	2,3 (1,6-3,4)
Neonati di peso > 4.000 g	1,9 (1,6-2,4)
Disordini ipertensivi	1,7 (1,2-2,1)
Induzione al travaglio	1,4 (1,1-1,7)
Infusione di ossitocina	1,4 (1,2-1,7)

Oltre ai fattori di rischio citati nella tabella, il distacco di placenta, la placenta previa, una storia di pregressa EPP, la multiparità, la gravidanza plurima, l'idramnios, il parto precipitoso, l'episiotomia (in particolare quella medio-laterale), l'appartenenza ad etnie ispaniche o asiatiche e il parto cesareo sono associate a maggior frequenza di EPP (1, 3-6). Soltanto una piccola frazione comunque, delle donne con un qualsiasi fattore di rischio manifesterà una EPP, mentre diverse donne senza alcun fattore di rischio presenterà questa complicanza. Di conseguenza, la presenza o meno di fattori di rischio ha scarsa rilevanza clinica (7). Se l'eventuale emorragia non appare correlata con il grado di compromissione delle condizioni generali bisogna sempre pensare ad un'imprecisa misurazione, ad un'emorragia occulta o ad un avviato fattore aggravante.

PREVENZIONE DELL'EMORRAGIA DEL POST-PARTUM

Ogni donna in gravidanza è potenzialmente a rischio di EPP e la EPP primaria spesso si verifica imprevedibilmente in donne a basso rischio (8), ma esistono fattori che

possono accompagnarsi a situazioni di maggior rischio così come esiste la possibilità di prevenirne la comparsa e di attivare procedure che possono fermare la perdita ematica e ricostituire il volume di sangue circolante prima della comparsa di gravi complicazioni fino alla morte della donna. La prima profilassi della EPP consiste nel valutare e nel trattare adeguatamente tutte le cause predisponenti all'emorragia già durante la gravidanza con una corretta profilassi perinatale antepartale e l'eventuale pronta ospedalizzazione (8, 9).

Fattori di rischio sono il pregresso parto emorragico, la multiparità, la sovradistensione uterina da poliamnios o gravidanza plurima, la preeclampsia, la fibromiomas uterina, la placenta previa, il distacco uteroplacentare, la durata del 3° stadio del travaglio, l'inerzia uterina, i parti operativi vaginali, ed in caso di taglio cesareo l'utero cicatriziale.

Se una coagulopatia è già nota antepartum si adotterà la congrua condotta clinica specie in caso di piastrinopenia (in gravidanza sotto 100.000 mm³) o piastrinopatie, trombofilie congenite e/o acquisite, deficit di Antitrombina III, malattia di Von Willebrand (crioprecipitati fattore VIII, desmopressina acetato), ed in caso di terapie anticoagulanti per trombosi venosa periferica od embolia polmonare, protesi valvolari cardiache e/o trapiantate (10).

ASSISTENZA AL SECONDAMENTO

La scelta dell'assistenza al secondamento ha visto confrontarsi due diverse scelte: l'attesa e la gestione attiva. I principi della *condotta di attesa* sono un atteggiamento clinico passivo, nel rispetto di un evento che avviene generalmente in modo spontaneo e fisiologico, è un atteggiamento non invasivo adottato per non modificare la naturale evoluzione della nascita nel rispetto della psicologia della donna gravida.

La condotta fisiologica prevede l'attesa di comparsa dei segni di separazione della placenta, che indicano l'espulsione spontanea aiutata dalla forza di gravità o dalla stimolazione del capezzolo.

Quattro sono i segni di separazione della placenta.

1. Il più attendibile è l'allungamento del cordone ombelicale, che avviene per il distacco della placenta e la sua dislocazione spinta nel segmento inferiore da parte di contrazioni uterine. L'allungamento è più evidente se viene applicato uno strumento a livello della vulva, ma può essere confuso con un prolasso o un'inversione imminente.
2. L'utero assume una forma tondeggianti e diventa più contratto.
3. L'utero risale in addome perché la placenta discende nel segmento inferiore, in vagina e disloca l'utero in alto.
4. Si evidenzia una perdita ematica dovuta alla fuoriuscita di sangue retroplacentare, che si libera quando la placenta scende nel segmento inferiore. Tuttavia il coagulo retroplacentare non sempre è centrale e si libera con il distacco della placenta; ma può trovare la via di uscita prima della separazione completa della placenta e pertanto non sempre è un indicatore attendibile dell'avvenuto distacco.

I principi della *gestione attiva* del secondamento sono la promozione rapida ed efficace di un'attività contrattile con retrazione del muscolo uterino, dopo l'espulsione

del feto e della placenta per prevenire l'emorragia post-partum da atonia uterina, riducendo quindi la perdita di sangue. E' una procedura preventiva, moderatamente invasiva, e modifica minimamente la progressione "naturale" o fisiologica dell'evento nascita.

Le manovre suggerite per realizzare una assistenza attiva del terzo stadio prevedono:

- α. il clampaggio e recisione precoci del cordone ombelicale;
- β. la trazione controllata del cordone ombelicale;
- χ. l'utilizzo di farmaci uterotonici.

FARMACI UTEROTONICI

L'uso profilattico di sostanze ossitociche, ormai molto diffuso, è il primo tempo della proposta di una gestione attiva del terzo stadio del parto (11). L'uso di ossitocina riduce il rischio di EPP di oltre il 40% (necessità di trattare 22 donne per evitare un caso di EPP riducendo inoltre la necessità di ricorrere al farmaco come terapia) (12, 13).

In una metanalisi relativa a dati provenienti da 3 studi randomizzati controllati, comprendente più di 4.500 pazienti, è stato fatto un confronto tra management attivo vs management d'attesa del III stadio del travaglio (14). Se confrontato con il management d'attesa, il management attivo è apparso associato ad una ridotta perdita ematica (differenza media pesata 79 ml, IC 95% 64-94 ml), ridotto rischio di EPP maggiore di 500 ml (OR = 0,34, IC 95% 0,28-0,41), ridotto rischio di EPP severa maggiore di 1.000 ml (OR = 0,40, IC 95% 0,25-0,62), ridotto rischio di anemia post-partum (OR = 0,40, IC 95% 0,30-0,54), ridotta necessità di trasfusione (OR = 0,36, IC 95% 0,24-0,55) e un ridotto uso terapeutico di ossitocici (OR = 0,20, IC 95% 0,17-0,24). Una recente metanalisi relativa all'uso profilattico degli alcaloidi dell'ergotamina ha messo in evidenza l'efficacia dell'ergometrina per via intramuscolare nella prevenzione della EPP (15). Diversi effetti collaterali, incluso nausea, vomito, cefalea ed ipertensione sono risultati più frequenti nel gruppo del management attivo trattato con ergotamina al posto dell'ossitocina, in particolare se iniettata per via endovenosa. Da entrambe le metanalisi (14, 15), rimane da stabilire il contributo che ciascuno dei componenti del protocollo di management attivo ha apportato per arrivare ai benefici citati. Rimane inoltre da stabilire se un uterotonico è migliore rispetto ad un altro.

Per la prevenzione dell'EPP, la sintometrina (formula iniettabile prodotta in Europa, contenente una miscela di ossitocina [5 UI] ed Ergometrina [0,5 mg]) appare marginalmente superiore alla sola ossitocina (16, 17).

Da una metanalisi di 6 studi controllati randomizzati (più di 10.000 pazienti) è emerso che l'utilizzo della sintometrina per via intramuscolare, come parte della gestione attiva del terzo stadio, paragonata alla ossitocina intramuscolare, comporta una modesta riduzione del rischio di perdita ematica (OR 0,81, IC 95% 0,70-0,94), in caso emorragie non severe (perdita ematica < a 1.000 ml). Non sono state evidenziate differenze invece nelle emorragie severe (> 1.000 ml) tra i due gruppi. L'utilizzo della sintometrina si è dimostrato quindi efficace nella prevenzione quando la perdita ematica non è superiore a 1.000 ml. La nausea, il vomito e l'ipertensione sono apparse più frequenti nel gruppo trattato con sintometrina. Questa maggior frequenza di effetti collaterali deve essere soppesata contro il modesto beneficio che si ottiene utiliz-

zando la sintometrina (16, 17).

Orji e collaboratori (18), in uno studio randomizzato comparativo hanno dimostrato che l'ossitocina somministrata durante il secondamento è tanto efficace quanto l'ergometrina nel ridurre l'incidenza dell'EPP. Nel braccio trattato con ossitocina inoltre, la frequenza degli effetti collaterali quali nausea, vomito e ipertensione era trascurabile rispetto a quella riscontrata nel braccio trattato con ergometrina.

Il ruolo delle PG nella prevenzione dell'EPP è stato studiato in maniera estesa. Una metanalisi di 7 RCT mette a confronto l'uso delle PG vs uso di ossitocici nella prevenzione dell'EPP. In 6 di questi studi è stata usata una PG iniettabile mentre in uno è stato usato il misoprostolo per via rettale. Le pazienti trattate con PG hanno avuto un accorciamento significativo del III stadio del travaglio ed una minor incidenza della EPP severa (> 1.000 ml), ma non di quella lieve (> 500 ml). Sono stati riportati pochi effetti collaterali, che comunque sono stati più frequenti nelle pazienti trattate con PG. In uno degli studi, la comparsa di uno spasmo di un'arteria coronaria con infarto del miocardio, ha indotto gli autori a sospendere il trial. I benefici delle PG iniettabili per la prevenzione dell'EPP devono essere pesati contro il loro costo elevato, la necessità di conservarli a freddo e i dati relativi alla sicurezza del loro uso (19).

Negli ultimi due anni sono state pubblicate tre review sull'uso profilattico del misoprostolo nella prevenzione dell'emorragia post-partum. Il misoprostolo rispetto al placebo non ha dimostrato una sostanziale riduzione della EPP e nei confronti di altri uterotonici, il suo uso è seguito da un maggiore numero di casi con perdita ematica > 1.000 ml (3,6% versus 2,7%, RR 1,34, IC 95% 1,16-1,55). Esso inoltre è gravato da maggiori effetti collaterali (diarrea e iperpiressia) dosi correlate. Queste differenze sono presenti anche nei confronti dell'ossitocina (19). In una revisione successiva gli stessi autori giungono a conclusioni diverse (20). Il misoprostolo orale o sublinguale risulta essere più efficace del placebo nel ridurre EPP grave ed il ricorso a trasfusioni (RR 0,31; IC 95% 0,10-0,94) anche se rispetto agli altri uterotonici conferma la minore efficacia (RR 1,32; IC 95% 1,16-1,51) e maggiore tossicità (21, 22). Sono necessari trials clinici randomizzati più consistenti, multicentrici e a doppio cieco per identificare la più efficace combinazione farmacologica e la migliore via di somministrazione.

GLI AGONISTI DELL'OSSITOCINA NELLA PREVENZIONE DELL'EPP

La Carbetocina è stata autorizzata in Italia nel gennaio 2008 con la seguente indicazione d'uso: prevenzione dell'atonia uterina in seguito al parto mediante taglio cesareo sotto anestesia epidurale o spinale, ed è un agonista dell'ossitocina a lunga emivita. La Carbetocina è in grado di legarsi selettivamente ai recettori per l'ormone presenti a livello miometriale e di stimolare una serie di contrazioni ritmiche che aumentano il tono muscolare.

Rispetto alle formulazioni di ossitocina esistenti in commercio, la Carbetocina possiede un'azione più duratura grazie alla sua superiore emivita (circa 40 minuti vs i 4-10 minuti dell'ossitocina).

Infatti, in seguito a singola somministrazione tramite bolo iv, la Carbetocina è in grado di provocare una rapida insorgenza delle contrazioni (entro circa 2 minuti dalla somministrazione). La somministrazione profilattica di Carbetocina, risulta ridurre il ricorso ad uterotonici come terapia nei tagli cesarei (RR 0,44; IC 95% 0,25-0,78). La Carbetocina non è indicata nel parto vaginale (23-25).

QUANDO EFFETTUARE LA SOMMINISTRAZIONE DI UTEROTONICI?

Non c'è evidenza che protocolli di somministrazione diversi nel tempo, dose e via di somministrazione diano risultati più efficaci (11). In particolare, la somministrazione di ossitocina prima del secondamento non è seguita da effetti diversi rispetto a quando somministrata dopo l'espulsione della placenta: EPP 5,4% versus 5,8% (OR 0,92, IC 95% 0,59-1,43), ritenzione della placenta 2,4% versus 1,6% (OR 1,49, IC 95% 0,72-3,08), durata del III stadio 7,7 minuti vs 8,1 minuti ($p = 0,23$) (12).

ALTRE PROCEDURE NEL MANAGEMENT ATTIVO (25-35)

Il precoce clampaggio e recisione del cordone ombelicale e l'esercizio di una delicata trazione controllata sul cordone ombelicale lungo l'asse del canale da parto, eseguita mentre l'utero è ben contratto sono i tempi della manovra di Brandt-Andrews. Questa trazione deve essere controbilanciata da una controtrazione manuale nei confronti dell'utero sopra la sinfisi pubica.

L'attuale orientamento e raccomandazione della FIGO riguardo alle manovre che vanno eseguite dopo il secondamento è di escludere il clampaggio e taglio precoce del cordone e di inserire il massaggio dell'utero. Il rinvio della sezione del cordone di 60 secondi favorisce l'arricchimento delle riserve di ferro e la riduzione dell'anemizzazione nel feto, soprattutto se prematuro e sofferente senza d'altra parte aumentare la morbidità neonatale e la perdita ematica materna.

EZIOLOGIA, DIAGNOSI DI EPP E VALUTAZIONE DELL'EMORRAGIA

La diagnosi di PPH resta una valutazione clinica soggettiva che include ogni condizione in cui la perdita ematica mette a rischio la stabilità emodinamica della donna. Gli operatori in sala parto dovrebbero essere consapevoli che la compromissione emodinamica di alcune donne può avvenire anche con perdite ematiche di lieve entità. Questa condizione si può verificare nei casi di preeclampsia, in donne che risultano anemiche o disidratate e in condizioni ipovolemiche antepartali. In generale, tuttavia, la compromissione emodinamica o lo shock emodinamico è direttamente proporzionale alla quantità di perdita ematica.

Le cause di emorragia che si manifestano nell'immediato post-partum sono di più facile spiegazione. Il sanguinamento si verifica se per qualche ragione l'utero non riesce a contrarsi e retrarsi in modo appropriato a livello del letto placentare. La ritenzione di prodotti del concepimento o la presenza di coaguli di sangue o di traumi degli organi genitali possono causare perdite ematiche cospicue nel post-partum, specialmente se non diagnosticate tempestivamente. Disordini della coagulazione possono causare perdite ematiche eccessive sia per se, sia se accompagnate ad altre problematiche. Nella emorragia post-partum l'iniziale sanguinamento è raramente fatale mentre è il subentrare degli episodi che può causare la morte della paziente: ad esempio si sospetta l'ipofibrinogenemia (anche da coagulopatia disseminata da consumo) in caso di emorragia senza o con coaguli che si dissolvono subito.

A scopo mnemonico le cause di EPP si possono classificare seguendo **la regola delle quattro T** (Tab. 2).

TABELLA 2
LE QUATTRO "T"

Tono - Anomalie della contrazione uterina	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Utero sovradisteso ➤ Esaurimento funzionale della muscolatura uterina ➤ Infezioni endoamniotiche ➤ Modificazione anatomica/funzionale dell'utero
Tessuto - Ritenzione di tessuto amniocoriale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Residui placentari ➤ Cotiledoni succenturiati ➤ Membrane amniotiche ➤ Anomalie invasione placentare (accreta, increta, percreta)
Trauma - Traumi del tratto genitale	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Lacerazioni della cervice, della vagina o del perineo ➤ Estensione o lacerazione della ferita isterotomica da TC ➤ Rottura d'utero ➤ Inversione uterina
Trombina - Anomalie della coagulazione	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Preesistenti alla gravidanza <ul style="list-style-type: none"> Emofilia A M. von Willebrand ➤ Acquisite in gravidanza <ul style="list-style-type: none"> ITP Trombocitopenia DIC Terapia anticoagulante

Le cause principali dell'EPP secondo la loro frequenza sono le seguenti:

- atonia uterina (70%);
- lacerazioni, ematomi, inversione e rottura d'utero (20%);
- ritenzione di placenta e membrane, placenta accreta (10%);
- coagulopatie (1%).

VALUTAZIONE DELL'EMORRAGIA

L'adattamento fisiologico del sistema cardiovascolare in gravidanza contempla un aumento del 48% del volume plasmatico da 2.600 a 3.850 ml e di un aumento del 17% della massa dei globuli rossi da 1.400 a 1.640 ml con un aumento complessivo del volume plasmatico del 37% passando da un volume complessivo di 4.000 a circa 5.500 ml (2). Nonostante la grandi variazioni di perdita stimata oggi si concorda su una perdita ematica media di 400-500 dopo un parto vaginale e circa 1.000 dopo un taglio cesareo con sanguinamenti maggiori nelle pluripare, dopo parto operativo, in presenza di lacerazioni genitali (36). Fino ad una perdita di 1.000 ml non si verificano tachicardia né variazioni di pressione arteriosa (37, 38). La tabella 3 mostra le manifestazioni cliniche che si accompagnano all'aumento della quantità di perdite ematiche. Sebbene la maggioranza delle donne manifesta sintomi clinici lievi e mantiene la pressione arteriosa nei limiti con perdite ematiche comprese tra 500 e 1.000 ml (dal 10 al 15% del volume circolatorio), perdite di 2.000-3.000 ml (dal 35 al 45% del vo-

lume circolatorio) possono causare marcata ipotensione, con collasso cardiocircolatorio, fame d'aria, anuria e shock severo.

TABELLA 3
MANIFESTAZIONI CLINICHE NELLA EPP

Grado di Shock				
	Compensazione	Lieve	Moderato	Severo
Perdita ematica Volume (ml) %	500-1.000 10-15	1.000-1.500 15-25	1.500-2.000 25-35	2.000-3.000 35-45
Ipotensione (P.A. Sistolica)	NO	Lieve (80-100 mmHg)	Marcata (70-80 mmHg)	Profonda (50-70 mmHg)
Segni e sintomi	Palpitazioni Capogiri Tachicardia	Astenia Sudorazione Tachicardia	Agitazione Pallore Oliguria	Collasso Fame d'aria Anuria

E' noto che la valutazione visiva della perdita ematica è molto approssimativa (Livello VI ISS, III ACOG) e quindi di scarsa utilità clinica (39). E' comunque utile creare un sistema standardizzato in ogni unità parto basato sulla impregnazione dei teli utilizzati in sala parto con quantità misurate di sangue per rendere più oggettiva la valutazione. Un altro metodo per la valutazione della perdita ematica del post-partum è rappresentato dal posizionamento di una sacca graduata (centilitrata) sottosacrale dal periodo espulsivo in poi. Tale metodo risulta efficace per la valutazione della perdita ematica del post-partum, non delle perdite che si possono realizzare nelle 24 ore successive. E' comunque raccomandabile il loro uso. Altri metodi (gravimetrici, valutazione ematina, uso di emazie marcate) non sono di immediato utilizzo.

EMORRAGIA POST-PARTUM: APPROCCIO INIZIALE E TERAPIA MEDICA

Fatta la diagnosi di EPP, è fondamentale che la gestione dell'urgenza emorragica sia caratterizzata da un piano d'azione noto e compreso dal personale dell'unità operativa ostetrica, da una buona comunicazione tra gli operatori e da una chiara suddivisione dei ruoli: va evitato qualsiasi dispendio di energia e di tempo in una situazione dove la tempestività è essenziale per un esito positivo. A tale scopo ogni Centro dovrebbe essere dotato di un protocollo di intervento che tenga conto delle risorse e della organizzazione locale. Il piano dovrebbe essere supplementato da diversi metodi ausiliari o alternativi, che potrebbero risultare superiori in certe situazioni e dovrebbero svilupparsi parallelamente in tre direzioni:

- 1) interventi per il mantenimento delle funzioni vitali;
- 2) diagnosi differenziale tra le possibili cause dell'emorragia;
- 3) trattamento iniziale delle più comuni cause di EPP.

INQUADRAMENTO E TERAPIA INIZIALE

L'operatore presente al manifestarsi dell'emorragia, in genere l'ostetrica, deve chiamare prontamente il medico ostetrico se non presente, allertare l'equipe di anestesia e rianimazione, il laboratorio e la banca del sangue. Posto davanti ad un sanguinamento eccessivo, il medico deve tentare di determinare immediatamente la causa dell'emorragia e simultaneamente procedere con le misure rianimatorie e gli esami più appropriati. L'attenzione deve essere diretta agli "ABC" posizionando 2 accessi venosi (16 o 14G), somministrando ossigeno e monitorando i parametri vitali: pressione arteriosa, polso, respiro, saturazione di ossigeno e diuresi (catetere urinario, meglio se collegato all'urinometro). Deve essere fatto un prelievo di sangue per un emocromo completo, coagulazione, gruppo ABO e prove crociate. Si consiglia tenere un campione in una provetta a tappo rosso per l'osservazione. La mancata formazione del coagulo entro sette/dieci minuti è indicativa di un difetto della coagulazione.

MANTENIMENTO DELLA VOLEMIA

Le controversie sulla superiorità dei cristalloidi rispetto ai colloidi non sono state ancora superate. I colloidi hanno il vantaggio di un'espansione maggiore del volume intravasale verso quello extravasale, ma sono meno disponibili, possono causare reazioni anafilattiche, determinare un prolungamento del PTT e interferire con le prove di compatibilità del sangue (39). Messi a confronto con i cristalloidi, non hanno dimostrato di essere correlati a migliore tasso di sopravvivenza in pazienti con shock ipovolemico (40-43).

Per il mantenimento della volemia comunque, possono essere somministrati:

- *Cristalloidi*: Ringer lattato (prima scelta) o soluzione fisiologica somministrati in rapporto 3:1 rispetto al volume di sangue perso.
- *Colloidi*: gelatine (Emagel, Gelplex), amido idrossietilico o HES (Voluven), supponendo alla perdita ematica in rapporto 1:1.
- *Sangue ed emoderivati*: da preferire sangue intero fresco. Una sacca di globuli rossi concentrati contiene 280 ml e alza l'ematocrito del 2-3%. Storicamente si trasfondeva, in caso di anemia acuta, per valori di emoglobina (Hb) ≤ 10 mg/dl, attualmente si tende a decidere valutando il rapporto rischi/benefici: la trasfusione sicura non esiste ed è gravata da un rischio generico di 9 casi di eventi avversi su 100.000 trasfusioni, non soltanto dovuto a trasmissione di infezioni virali. Si calcola che in caso di Hb < 7 g/dl i benefici superano i rischi, mentre con Hb > 9 g/dl i rischi sono forse maggiori dei benefici, per valori intermedi vanno valutati ulteriori fattori come la possibile reversibilità dell'anemia, la presenza di sintomatologia e fattori addizionali che possono compromettere il trasporto di ossigeno. Le Linee Guida Nazionali raccomandano di trasfondere per concentrazioni di Hb < 7 g/l ("Buon Uso del Farmaco Sangue").

TERAPIA MIRATA

L'esplorazione dell'utero e del canale del parto dovrebbe permettere di identificare l'origine dell'emorragia e di iniziare una terapia mirata. Cause specifiche rientrano in una delle quattro categorie già descritte come le quattro "T": Tono, Tessuto, Trauma, Trombina. L'atonía uterina rappresenta la causa più frequentemente identificata e può essere affrontata immediatamente mediante il massaggio o compressio-

ne uterina* assieme alla pronta somministrazione di agenti uterotonici. Se si rileva la presenza di coaguli o residui di annessi fetali (cotiledoni, placenta, membrane), si deve procedere alla loro attenta rimozione, compreso il secondamento manuale completo se necessario. Dopo aver svuotato la cavità, il massaggio dell'utero, la compressione bimanuale e i farmaci uterotonici devono essere usati per combattere l'atonìa.

Da lesioni cervico-vaginali-vulvari possono originare importanti emorragie, soprattutto nel caso restino misconosciute, quindi un imponente sanguinamento dopo il parto richiede un sistematico controllo dell'integrità di queste strutture e l'eventuale riparazione di lacerazioni e lo svuotamento di rilevanti ematomi. La ritenzione di membrane e/o cotiledoni placentari è evitata dal sistematico controllo della placenta e dallo uso dello scovolo di cavità con possibile aiuto della ecotomografia.

Un'inversione uterina si accompagna ad una cospicua emorragia, ad un improvviso ed intenso dolore e si complica rapidamente con lo shock. Va sospettata quando, con un'esplorazione bimanuale, si individui una massa vicino o sotto la cervice, e non si riesca ad apprezzare il corpo dell'utero in sede addominale. Di fronte a questa complicanza, le manovre di riduzione vanno praticate il più precocemente possibile, lasciando la placenta in situ qualora non sia stata già espulsa, per prevenire un'emorragia eccessiva e sostenendo successivamente l'utero per 3-5 minuti. In un secondo tempo si estrarrà la placenta. Una volta che l'inversione è stata ridotta, vanno somministrati agenti uterotonici per favorire la contrazione dell'utero ed evitare il ripetersi dell'inversione. Nel caso la manovra di riduzione fallisca o si crei l'anello di contrazione cervicale si somministra un bolo di 2 gr ev di magnesio solfato, o 0,25 mg di terbutalina (Bricanyl os inal 500 mcg/erog), anche l'anestesia generale può dare un sufficiente rilassamento miometriale per ridurre l'invaginazione uterina; allo stesso scopo è stata usata anche la nitroglicerina. Qualora le manovre di riposizionamento non abbiano successo è necessario ricorrere alla chirurgia laparotomica.

Qualora l'EPP avvenga dopo un parto vaginale in una donna con pregresso taglio cesareo, pregressa miomectomia, nota malformazione uterina, la rottura d'utero deve essere sospettata e dopo l'esclusione di altre cause o concause si deve procedere alla laparotomia.

Il tempo medio che trascorre dal parto all'espulsione della placenta è di 8-9 minuti. Intervalli di tempo più lunghi comportano un aumento del rischio di emorragia, che raddoppia già dopo 10 minuti. La mancata espulsione della placenta entro 30 minuti configura il quadro di ritenzione di placenta. Una delle opzioni terapeutiche consiste nell'iniettare nella vena ombelicale 20 ml di soluzione salina allo 0,9% con 20 unità di ossitocina, che riduce la necessità di ricorrere alla rimozione manuale rispetto all'iniezione di sola soluzione salina. In caso di insuccesso si deve ricorrere alla rimozione manuale della placenta. Le manovre endouterine, in particolare la rimozione manuale della placenta, associate all'anemia, aumentano il rischio infettivo, con la possibilità che insorga un'endometrite, pertanto potrebbe essere utile instaurare una terapia antibiotica ad ampio spettro a scopo profilattico.

* Per la compressione bimanuale si posiziona una mano "a pugno" nel fornice vaginale anteriore per spingere contro la parete anteriore del corpo dell'utero e l'altra sull'addome per comprimere il fondo uterino e la parete posteriore attraverso la parete addominale.

Una ritenzione di placenta può essere espressione di una placenta invasiva che ha un'incidenza dello 0,04%. La placenta invasiva è classificata in placenta accreta (adesa al miometrio), placenta increta (che invade il miometrio) e placenta percreta (che penetra il miometrio fino ad arrivare alla sierosa). I fattori di rischio più rilevanti per placenta accreta sono la placenta previa, il pregresso taglio cesareo, una pregressa miomectomia, la sindrome di Asherman, i miomi sottomucosi e l'età materna avanzata. Il rischio di placenta accreta raddoppia o triplica con l'aumentare dei pregressi tagli cesarei. L'estensione dell'abnorme placentazione, intesa come superficie e profondità di invasione, determina la condotta clinica: curettagge, resezione o terapia medica (Metotrexate) sono riservati a casi selezionati di accretismo focale molto limitato. In genere, il trattamento definitivo è rappresentato dall'isterectomia.

Attualmente sono disponibili diversi farmaci per la terapia dell'atonia uterina. Le varie sostanze dovrebbero essere utilizzate in maniera metodica. In attesa dell'effetto desiderato si dovrebbe continuare a massaggiare e comprimere l'utero.

FARMACI UTEROTONICI (44-51, Tab. 4)

Ossitocina: (Ossitocina biologici italia 5 UI, Syntocinon 5 UI).

È un ormone sintetico analogo di quello naturale prodotto dall'ipofisi; stimola il miometrio del segmento uterino superiore a contrarsi ritmicamente, facendo costringere le arterie spirali. A piccole dosi aumenta la frequenza ed il tono delle contrazioni, ma a dosi elevate può causare tetania. La sua azione è quasi immediata e dura circa un'ora. Può essere fatta una somministrazione intramuscolo (im) o endovena (ev) di tale farmaco. Per via intramuscolare si possono somministrare 5-10 UI. Per quel che riguarda l'infusione ev esistono diversi schemi terapeutici, ma non esistono evidenze scientifiche sulla superiorità di uno schema rispetto ad un altro. Le diluizioni consigliate vanno da 10 a 40 UI per litro di soluzione fisiologica o di Ringer lattato (8, 44, 50). Il dosaggio (UI ossitocina/unità di tempo) ottimale per ottenere un'adeguata contrazione miometriale appare estremamente soggettivo. Elevati dosaggi possono essere somministrati per brevi periodi di tempo. Le Linee Guida Francesi (44) consigliano di non superare una dose totale di 30-40 UI. In caso di mancato controllo dell'emorragia entro 15-30 minuti vanno intraprese altre terapie.

L'ossitocina non diluita va iniettata ev in infusione lenta per evitare di causare un'ipotensione, pochi sono gli effetti collaterali, a parte occasionali nausea e vomito; a dosi elevate, può avere un effetto antidiuretico e può dare saturazione dei recettori con conseguente atonia secondaria.

Viene consigliato di non usare soluzioni glucosate per diluire l'ossitocina in quanto ipotoniche e potrebbero favorire un'intossicazione d'acqua con iponatremia.

Metilergometrina: (Methergin 0,2 mg fl 1 ml ev o im, Metilergometrina Maleato Biologici It 0,2 mg/ml fl 1 ml).

Si tratta di un derivato ergotonico che fa contrarre la muscolatura liscia producendo contrazioni tetaniche dei segmenti uterini superiore ed inferiore dell'utero entro 5 minuti dall'iniezione muscolare, ha una durata d'azione di 4-6 ore; agisce sui recettori alfa-adrenergici del miometrio. Anche per questo farmaco sono in uso diversi schemi terapeutici:

- iniezione im al dosaggio di 0,25 mg, da ripetere ogni 5 minuti fino ad un massimo di 1,25 mg totali. Può essere somministrata anche direttamente nel miometrio o ev in bolo da 0,125 mg (7).
- 0,2 mg im ogni 2-4 ore, proposto anche iniettato direttamente nel miometrio (44, 50). Le Linee Guida Francesi controindicano la somministrazione ev dell'ergometrina (44).

La metilergometrina può provocare ipertensione, per cui non va somministrata in pazienti ipertese o con preeclampsia, con fenomeno di Raynaud, o con sclerodermia; altri effetti collaterali minori sono rappresentati dalla nausea ed il vomito; non va somministrata in associazione con macrolidi. E' controindicata peraltro nelle significative flebopatie varicose degli arti inferiori.

ANALOGHI DELLE PROSTAGLANDINE (Tab. 4)

Le prostaglandine rappresentano il farmaco uterotonico ad azione più rapida sul miometrio. Tutte le prostaglandine disponibili sono state usate con successo nel trattamento dell'atonìa uterina; gli analoghi delle prostaglandine sembrano avere meno effetti secondari delle prostaglandine naturali (PGF₂alfa e PGE₂).

Analoghi della prostaglandina PGE₂: in Italia è disponibile il Sulprostone (Nalador fl 0,5 mg/ml 2 ml).

Il contenuto di una fiala deve essere sciolto in 250 ml di soluzione fisiologica e somministrato per infusione endovenosa. La velocità di infusione è di 0,5 mg di sulprostone in 20-30 minuti (circa 40-160 gocce/min). Nel caso che l'emorragia non si arresti o non si riduca in modo evidente: aumentare per un breve periodo la velocità di infusione (max circa 330 gocce/min). Se il decorso clinico lo richiede, è possibile stabilizzare il tono uterino con un'ulteriore infusione con velocità non superiore a circa 40 gocce al minuto. Si arriva all'89% di successo se somministrato entro 30 minuti dalla diagnosi di atonia uterina. Oltre mezz'ora il rischio di non risposta aumenta notevolmente.

E' sconsigliato l'uso im per tardivo picco plasmatico (dopo 30 minuti). Va somministrato prima che il letto vascolare sia depleto, per ridurre i danni derivati dal suo potenziale effetto costrittivo coronarico.

Analoghi delle prostaglandine PGF₂alfa: Carboprost (Hemabate) non disponibile in Italia.

- A- Da somministrare nel miometrio o intramuscolo alla dose di 0,25 mg che può essere ripetuta ogni 15 minuti fino ad un dosaggio complessivo di 2 mg (8, 50).
 B- 0,25 mg ogni 15-90 min, fino alla somministrazione di 8 dosi al massimo (50, 51).

Gli analoghi delle prostaglandine sono molto efficaci nell'aumentare il tono uterino ma comportano altri effetti prostaglandinici, dati dalla contrazione della muscolatura liscia, come nausea, vomito, diarrea, cefalea, ipertensione e broncospasmo; questi uterotonici agiscono anche sul sistema nervoso centrale a livello del centro termo-

regolatore, dando sintomatologia vasomotoria, sudorazione e irrequietezza a causa dell'aumento della temperatura basale; causano inoltre desaturazione per l'aumento degli shunt polmonari. Il sulprostone non deve essere somministrato in pazienti asmatiche e va evitato in caso di patologie cardiovascolari maggiori, polmonari, renali o epatiche. Nonostante gli importanti potenziali rischi, seri effetti collaterali sopravvengono molto raramente e diverse segnalazioni in letteratura riportano un'ottima efficacia nei casi di emorragia persistente da atonia uterina, limitata quando siano presenti altri fattori di rischio per l'emorragia come la corioamnionite.

Misoprostolo (22, 49): (Cytotec cpr 200 mcg, Misodex cpr 200 mcg).

Questa prostaglandina è un analogo PGE1, che aumenta il tono del miometrio.

Può essere somministrata per via sublinguale, per os, per via vaginale e per via rettale al dosaggio di 200-1.000 mcg. Per via rettale è raccomandata una dose di 1.000 mcg.

Dosi elevate possono essere associate a brividi, febbre e diarrea. Sebbene il misoprostolo sia impiegato per il trattamento dell'emorragia post-partum, questa indicazione non è attualmente riconosciuta dalla U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Una Cochrane review del 2003 evidenziava che la somministrazione intrarettale di misoprostolo al dosaggio di 800 mcg poteva costituire una valida terapia di prima linea per le emorragie primarie del post-partum, in quanto era stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa del numero di donne che continua a sanguinare, rispetto a quanto avvenisse con la somministrazione di ossitocina e di ossimetrina (ossitocina associata con metilergometrina); una più recente revisione Cochrane della letteratura (6) afferma, invece, che non vi sono sufficienti evidenze a supporto dell'uso del misoprostolo al posto del più affermato impiego di ossitocina ed ergometrina nel trattamento dell'emorragia post-partum.

Vasopressina: causa vasospasmo acuto. Va preparata una soluzione con 20 UI (1 ml) di vasopressina diluiti in 100 ml di soluzione fisiologica, di cui va iniettata 1 ml per ogni sito di sanguinamento, evitando l'infusione intravascolare. Tale terapia può essere indicata in caso di sanguinamento inarrestabile in corso di taglio cesareo, iniettando la soluzione nel letto placentare (8).

Fattore VII ricombinante attivato (FVIIa): Eptacog alfa (Novoseven ev 1 fl 1,2 mg + 1 fl solv 2,2 ml).

Il suo impiego è stato approvato dalla United States Food and Drug Administration per il trattamento di emorragie in casi di emofilia A e B e di deficit congenito del FVII, ma è stato impiegato "off-label" con successo anche in casi di emorragie post-partum da atonia uterina, da placenta accreta e da rottura d'utero, refrattarie alle terapie convenzionali; la posologia proposta prevede la somministrazione di boli endovenosi di 90 microg/Kg con risposta entro 20' senza effetti collaterali. Sono state segnalate somministrazioni di boli di 16,7-120 microg/Kg ogni 2 ore, con raggiungimento del controllo del sanguinamento entro 10'-40' dalla prima dose, con l'utilizzo di due dosi in caso di coagulazione intravascolare disseminata, senza complicanze trombotiche. Ogni bolo va infuso in 2-5'. Tale terapia è gravata, però, da un costo elevato e dal rischio di complicanze tromboemboliche in donne senza una coagulopatia preesistente (52-55).

TABELLA 4
TERAPIA MEDICA PRINCIPALE DELL'EMORRAGIA POST-PARTUM

Principio/Specialità	Dose/via	Frequenza somm.	Osservazioni
Ossitocina (Syntocinon)	EV 5-20 UI in 500 ml di Sol. Fis. o Ringer Lattato IM 5-10 UI	Continua	Evitare somm. non diluita ev rapida - causa ipotensione
Metilergometrina (Methergin)	IM 0,2 mg	Ogni 2-4 ore	Evitare in casi di iper- tensione
Sulprostone (Nalador)	EV 0,5 mg in 250 ml Sol. Fis.	Ogni 30 minuti per max 2 volte	Evitare in paz. asmati- che, e in casi di pato- logie cardiache, epati- che e renali maggiori. Va somministrato en- tro 30 minuti dall'a- tonia.
Misoprostolo (Cytotec)	800-1.000 µg per via rettale		Non risultati signifi- cativi superiori a os- sitocina ed ergome- trina.

TERAPIE NON FARMACOLOGICHE IN CASO DI EMORRAGIA POST-PARTUM (56)

TAMPONAMENTO UTERINO

Se in seguito ad un parto vaginale non si riesce ad ottenere una contrazione uterina sostenuta ed un adeguato controllo dell'emostasi mediante somministrazione di agenti uterotonici, il tamponamento uterino potrebbe risultare efficace nel ridurre l'emorragia secondaria ad atonia uterina. Questo approccio dovrebbe essere comunque considerato come misura potenzialmente utile ma temporanea. Se non risulta in una pronta ed adeguata risposta bisogna procedere con i preparativi per una laparotomia esplorativa. Il tamponamento con garza (medicata o non) richiede una stratificazione stipata della garza muovendosi avanti e dietro in modo da riempire bene tutta la cavità uterina, lasciando all'esterno dell'orifizio uterino l'estremità della garza. Tecniche alternative basate sullo stesso principio prevedono l'utilizzo di palloncini gonfiabili di diversi tipi da inserire e gonfiare in cavità. I presidi utilizzati comprendono uno o più cateteri Foley riempiti con 60-80 ml di SF, il catetere esofageo Sengstaken-Blakemore, il pallone vescicale Rusch ed il palloncino SOS Bakri. Il tasso di successo utilizzando i palloncini intracavitari, secondo le esperienze riportate in letteratura è dell'84% (IC 95%, 77,5-88,8) (57-63).

Nonostante alcuni Autori ne segnalino ancora l'uso, il tamponamento utero-vaginale per 24-36 ore è sconsigliato per il frequente insuccesso ed il rischio di emorragia occulta con pericolo di shock scompensato.

EMBOLIZZAZIONE DELLE ARTERIE UTERINE (64-78)

L'embolizzazione delle arterie uterine o delle arterie iliache interne è sempre più praticata con la collaborazione del radiologo vascolare. Implica però tempi tecnici di 1-2 ore, che talora non sono disponibili in situazioni di emergenza vera. Va attuata nelle pazienti emodinamicamente stabili. Dalle esperienze riportate in letteratura il tasso di successo utilizzando questo approccio è del 90,7% (IC 95% 85,7-94,0). Identifica i vasi interessati purché sia in atto il sanguinamento. Reazioni possibili sono l'ipertermia e le algie pelviche. Non preclude la re-embolizzazione o la chirurgia successiva od una futura gravidanza. Fattori limitanti sono i tempi di indagine, la disponibilità e competenza della equipe radiologica e l'immediato trasferimento in Radiologia con l'assistenza del rianimatore.

PROCEDURE CHIRURGICHE (79)

PROCEDURE CHIRURGICHE CONSERVATIVE

Se nonostante l'appropriato uso di farmaci uterotonici, in associazione o meno al tamponamento uterino, la perdita ematica continua, nei casi in cui la paziente appare ancora stabile si dovrebbe in prima battuta ricorrere a tecniche chirurgiche conservative. In casi di EPP che complica un parto vaginale, una laparotomia esplorativa è indicata praticando un'incisione mediana per una migliore esposizione. Le tecniche chirurgiche conservative descritte in letteratura quasi esclusivamente come studi retrospettivi (Level III) si possono dividere in tecniche vascolari (80-96) e tecniche compressive (97-108). Le prime includono la legatura dei vasi uterini, la devascularizzazione graduale dell'utero e la legatura dell'arteria iliaca interna. Le tecniche compressive includono la B-Lynch e le suture compressive multiple. Mettendo insieme le varie casistiche riportate, il tasso di successo con le tecniche vascolari è del 84,6% (IC 95% 81,2-87,5), mentre quello con le tecniche compressive risulta essere 91,7% (IC 95% 84,9-95,5).

TECNICHE VASCOLARI

SUTURA DEI VASI UTERINI

Per prima descritta da Waters (80) nel 1954 e successivamente modificata e ampiamente utilizzata da O'Leary (81-83), la legatura bilaterale dei vasi uterini ha l'intento di ridurre l'apporto ematico alla struttura uterina. La tecnica prevede la legatura del fascio vascolare uterino lungo il suo decorso a lato del bordo uterino nella parte alta del segmento uterino inferiore. Se è stato effettuato un taglio cesareo, la legatura viene applicata circa 2-3 cm sotto l'isterotomia. Per fare ciò è spesso necessario scollare ed abbassare ulteriormente la vescica. Un ago atraumatico ad ampia curvatura con un appropriato filo assorbibile deve essere utilizzato. L'ago deve penetrare 2-3 cm medialmente al fascio vascolare includendo a tutto lo spessore il miometrio per poi essere ripassato attraverso lo spazio avascolare del legamento largo lateralmente al fascio vascolare. La legatura quindi, per essere efficace, deve includere 2-3 cm di miometrio, e si deve accuratamente evitare di danneggiare i vasi uterini. Nei casi in cui la legatura

bilaterale dei vasi uterini non risulti sufficientemente efficace si può applicare una seconda sutura con modalità simili 3-5 cm più in basso (ovviamente dopo aver scollato ulteriormente la vescica e tenendo ben presente il decorso dell'uretere) in modo da ridurre l'apporto ematico a tutto il segmento uterino inferiore.

DEVASCOLARIZZAZIONE GRADUALE DELL'UTERO (84-85)

AbdRabbo e collaboratori (84) presentarono nel 1994 uno studio comprendente 103 pazienti con EPP refrattaria al trattamento nelle quali l'approccio chirurgico è stato la graduale devascularizzazione uterina iniziando dalla legatura monolaterale dei vasi uterini, passando alla bilateralità, successivamente all'arteria ovarica monolaterale e infine a entrambe le ovariche. Gli autori riferiscono il 100% di successo, nessun ricorso all'isterectomia e sopravvivenza del 100% e nei soggetti sottoposti a follow-up è stata evidenziata una successiva ripresa della fertilità.

LEGATURA BILATERALE DELLE ARTERIE IPOGASTRICHE (86-96)

La legatura bilaterale della ipogastrica è oggi sempre meno frequentemente usata perché di difficile realizzazione, "time consuming", e piena di insidie se non eseguita da un chirurgo che possiede dimestichezza con l'anatomia dello spazio retroperitoneale. I rischi principali sono quelli di non riconoscere l'ipogastrica e legare in sua vece l'iliaca esterna, con possibile danno ischemico all'arto inferiore, e quello di lesionare la parallela vena, che risulta poi difficile da suturare, specialmente in situazioni anatomiche atipiche (emergenza, utero grosso).

La tecnica prevede un'incisione del peritoneo di 5-8 cm lateralmente e parallelamente al decorso dell'uretere. Dopo l'apertura del peritoneo l'uretere viene retratto medialmente e individuata l'arteria iliaca interna, deve essere legata a circa 2,5 cm dalla biforcazione dell'arteria iliaca comune sotto l'emergenza dell'arteria glutea superiore. L'operazione va ripetuta dal lato opposto.

TECNICHE COMPRESSIVE (97-108)

SUTURA B-LYNCH (97-100)

E' una tecnica relativamente recente che si prefigge di creare una compressione equamente distribuita sul corpo e sul fondo uterino a scopo emostatico. A cielo aperto si esteriorizza l'utero, si pratica una isterotomia oppure in caso di TC si riapre l'isterotomia e si ispeziona ed eventualmente si evacua e si ripulisce la cavità. Successivamente si effettua una compressione bimanuale per verificare l'appropriatezza di un approccio compressivo. Con un ago atraumatico ad ampia curvatura e filo assorbibile adeguato si penetra all'interno dell'utero, 3 cm al di sotto del labbro inferiore dell'isterotomia e a 3 cm dal margine laterale; l'ago successivamente è passato dall'interno all'esterno, 3 cm al di sopra del labbro superiore dell'isterotomia; il filo circonda l'utero a bretella contornando la faccia anteriore, il fondo e la faccia posteriore (a 3-4 cm dall'angolo tubarico destro); la penetrazione della parete posteriore è effettuata sulla parte opposta dell'isterotomia, la sutura viene tesa mentre l'altro operatore comprime manualmente l'utero; a questo punto il filo viene teso verso sinistra e orizzontalmente e l'ago, simmetricamente rispetto al lato destro, attraversa la parete uterina po-

steriore dall'interno all'esterno; passato il filo di nuovo a bretella sul fondo dell'utero, si ritorna sulla parete anteriore rientrando dall'esterno all'interno sul labbro superiore dell'isterotomia simmetricamente rispetto al lato destro, uscendo dal labbro inferiore. Infine si annoda anteriormente il filo tenendo compresso l'utero e si sutura l'isterotomia.

La sutura B-Lynch può essere attuata secondo la modifica di Hayman (101, 102) senza eseguire l'isterotomia, utilizzando 2 suture con aghi retti o quasi che trafiggono l'utero dalla parete anteriore a quella posteriore a tutto spessore poco al di sopra della riflessione vescicale passando a bretella sopra il fondo uterino. Essendo sia la B-Lynch che la versione secondo Hayman delle tecniche relativamente nuove, sono ancora pochi i ginecologi che hanno sufficiente esperienza nella loro esecuzione.

SUTURE COMPRESSIVE MULTIPLE (103-108)

Le suture emostatiche multiple rappresentano un'ulteriore tecnica chirurgica nei casi di EPP da atonia uterina, placenta previa e placenta accreta che non risponde al trattamento classico. La procedura prevede l'eliminazione o la riduzione estrema dello spazio nella cavità uterina mediante sutura della parete uterina anteriore a quella posteriore a livello del segmento uterino inferiore, del corpo, e di entrambi i recessi tubarici. Uno studio recente su 23 casi di EPP refrattaria alla terapia medica riporta un successo con questa tecnica nel 95% dei casi. A due mesi di distanza, il follow up ecografico delle pazienti mostrava una cavità uterina normale ed un regolare allineamento dell'endometrio (106).

PROCEDURE CHIRURGICHE DEMOLITIVE: ISTERECTOMIA POST-PARTUM D'EMERGENZA (109-115)

L'isterectomia d'emergenza rappresenta la modalità di trattamento più comune di fronte ad una EPP massiva refrattaria. L'incidenza dell'isterectomia d'emergenza post-partum varia da 0,7 a 1,3 per mille parti ed è molto più frequente dopo un taglio cesareo che non dopo un parto vaginale (109, 110). Dalla fine degli anni '70 alla metà degli anni '80 l'indicazione più frequente è stata l'atonia uterina, mentre a partire dalla metà degli anni '80 l'indicazione più frequente è stata la placenta accreta o percreta ($\approx 50\%$). Il cambiamento è verosimilmente dovuto all'introduzione delle prostaglandine da una parte, e dall'altra all'aumento di frequenza dei tagli cesarei e di conseguenza delle gravidanze in donne con pregressi TC. L'associazione pregresso TC, placenta previa - placenta accreta - isterectomia post-partum è ben documentata in letteratura (109-115). Altre indicazioni frequenti all'isterectomia post-partum sono la rottura d'utero, l'estrema estensione dell'isterotomia durante un TC, l'ematoma del legamento largo in seguito a parto operativo vaginale, la lacerazione della vagina e della cervice dopo parto operativo vaginale e la corioamnionite (110).

Sulla diatriba isterectomia totale - isterectomia subtotale si può affermare che essendo l'indicazione all'isterectomia l'EPP refrattaria ad altri trattamenti, se si riesce a fermare l'emorragia isolando i peduncoli vascolari sopra cervicali, non vi è più motivo di allungare i tempi dell'intervento. Questo è spesso il caso delle EPP secondarie ad atonia uterina. Se invece, il sito dell'emorragia è nel segmento uterino inferiore, come accade nei casi di placenta previa o in alcuni casi di abnorme placentazione, il sanguinamento non cesserà con l'isterectomia subtotale dato che l'origine risiede nel-

le ramificazioni cervicali delle arterie uterine. Sarà quindi necessario procedere all'isterectomia totale. I vantaggi dell'isterectomia d'emergenza in una situazione di EPP massiva sono la possibilità di rimuovere la causa dell'emorragia e la dimestichezza che dovrebbe avere il ginecologo con questo tipo di operazione, anche se tecnicamente più difficile in queste situazioni. Lo svantaggio dell'isterectomia è la perdita dell'utero e quindi della capacità riproduttiva in una donna che potrebbe desiderare altre gravidanze.

TAMPONAMENTO PELVICO

Il tamponamento pelvico con garze laparotomiche calde e l'apposizione di gel di trombina e simili vanno attuati quando, asportato l'utero, vi siano problemi di coagulazione (HELLP, CID, von Willebrand), che inducano sanguinamenti a nappo non controllabili. Le garze possono anche essere lasciate in situ per 12-24 ore o più, lasciando la ferita semichiusa e protetta da adeguata medicazione.

CONCLUSIONI

Un eccessivo sanguinamento dopo il parto (Emorragia Post-Partum) rappresenta una causa rilevante di mortalità materna. Un quarto di tutte le morti materne nel mondo avviene come conseguenza di una EPP. Le cause di EPP includono l'incapacità dell'utero di contrarsi adeguatamente dopo il parto alla quale segue una EPP da atonia, le lacerazioni del tratto genitale dalle quale deriva l'EPP da trauma, la ritenzione di materiale ovulare in cavità uterina ed i disordini della coagulazione. Nonostante siano descritti diversi fattori di rischio e strategie di prevenzione, non tutti i casi sono attesi o evitabili. L'atonia uterina rappresenta la causa più comune di EPP e può essere affrontata con farmaci uterotonici e col massaggio uterino. Le lesioni traumatiche includono lacerazioni, inversione uterina e rottura d'utero e richiedono una rapida identificazione e riparazione. La possibilità di ritenzione di materiale ovulare richiede un attento esame della placenta dopo il secondamento ed un'esplorazione della cavità uterina. Raramente l'EPP deriva da una placentazione anomala che nella maggior parte dei casi richiede trattamento chirurgico. Le coagulopatie richiedono una sostituzione o correzione dei fattori della coagulazione.

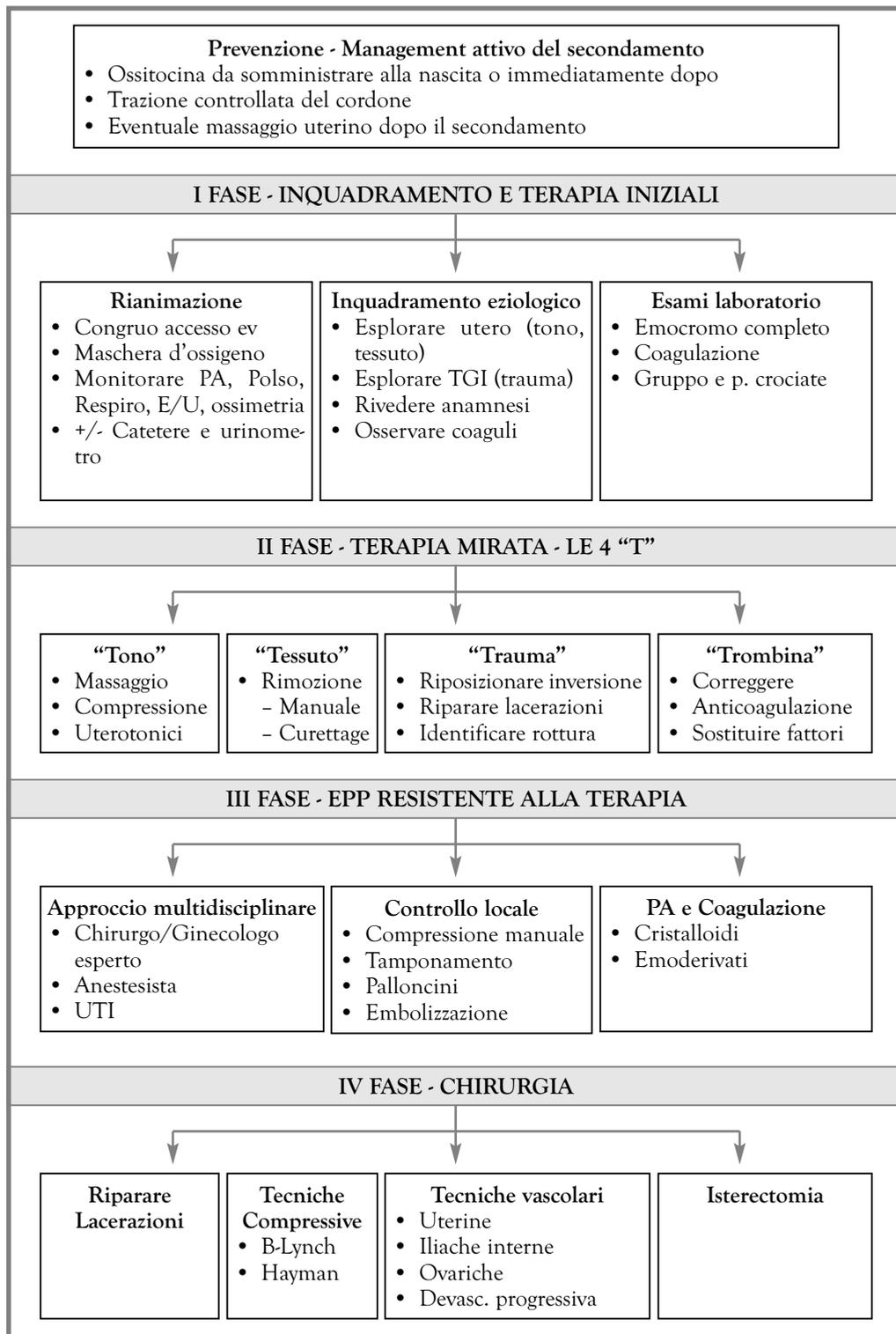
La precoce identificazione, una valutazione e trattamento sistematici, un costante monitoraggio della crisi ematica e un'adeguata somministrazione di liquidi ed emoderivati, riducono in maniera sostanziale le più gravi conseguenze associate all'emorragia post-partum.

RACCOMANDAZIONI (ISS - Evidenza tipo, Forza raccomandazione/Livello ACOG)

1. Ogni donna dovrebbe essere valutata per il rischio di EPP e seguita con adeguata attenzione (ISS: VI-B/ACOG: C).
2. La somministrazione intramuscolo di ossitocina dopo l'espulsione fetale è efficace nella prevenzione dell'EPP e riduce la necessità di ricorrere a sostanze uterotomiche aggiuntive (ISS: I-A/ACOG: A).

3. E' importante avere un protocollo, condiviso, scritto e disponibile in sala parto, in cui sono esplicitati tutti i passaggi e le procedure per la profilassi, per la diagnosi precoce e per il trattamento (ISS: VI-B/ACOG: C).
4. E' necessario valutare la perdita ematica in ogni donna dopo la nascita del bambino. La modalità per la valutazione della perdita ematica va definita in ogni punto nascita (ISS: VI-B/ACOG: C).
5. Il trattamento iniziale dell'emorragia post-partum comprende una iniziale ispezione seguita da solleciti provvedimenti rianimatori e dalla simultanea ricerca delle cause del sanguinamento. Dovrebbero essere richiesti esami ematochimici di base di laboratorio (ISS: VI-B/ACOG: C).
6. Il secondo passaggio nella gestione dell'emorragia post-partum richiede il trattamento delle cause specifiche procedendo nel praticare il massaggio uterino, le manovre di compressione ed il trattamento farmacologico in caso di atonia uterina, nell'evacuare la cavità uterina da coaguli ematici o da materiale ritenuto, nella riparazione di traumi e con la correzione di difetti della coagulazione (ISS: VI-B/ACOG: C).
7. Per la piccola quota di pazienti che non rispondono alle procedure iniziali, dovrebbe essere costituito uno staff multidisciplinare che comprenda un secondo ostetrico o un chirurgo, un anestesista associati al personale della sala operatoria del Centro trasfusionale e dell'unità di terapia intensiva. Se è disponibile un servizio di radiologia interventistica può essere presa in considerazione l'embolizzazione angiografica. Mentre questi provvedimenti vengono organizzati le perdite ematiche dovrebbero essere contenute con la compressione e con il tamponamento uterino. Deve essere mantenuta una terapia infusione e con emoderivati per mantenere la volemia e la capacità coagulatoria (ISS: VI-B/ACOG: C).
8. La scelta di un approccio chirurgico conservativo piuttosto che un altro nei casi di EPP intrattabile dovrebbe essere individualizzato in base al quadro clinico, alle specializzazioni e alle tecnologie disponibili nel Centro (ISS: VI-B/ACOG: C).
9. L'isterectomia nel peri-partum può essere una misura salva-vita (ISS: VI-B/ACOG: C).

Appendice 1 - SCHEMA MANAGEMENT DELL'EMORRAGIA POST-PARTUM



BIBLIOGRAFIA

1. Rouse DJ, Leindecker S, Landon M. The MFMU cesarean registry: uterine atony after primary cesarean delivery. *AJOG*, 2005; 193: 1056-60. Livello ISS V (ACOG II-3).
2. Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, Wiggins KM. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. *AJOG*, 1962; 84 (10): 1271-82. Livello ISS V (ACOG III).
3. Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1993; 48: 15-8. Livello ISS V (ACOG III).
4. Combs CA, Murphy EL, Laros RK. Factors associated with post-partum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet. Gynecol.*, 1991; 77: 69-76. Livello ISS IV (ACOG III).
5. Sheiner E, Sarid L, Levy A et al. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early post-partum hemorrhage: a population-based study. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.*, 2005; 18: 149. Livello ISS V (ACOG II-3).
6. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary post-partum haemorrhage. Update of: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; (1): CD003249. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007 Jan 24; (1): CD003249. Livello ISS I (ACOG II-1).
7. Mousa HA, Cording V, Alfirevic Z. Risk factors and interventions associated with major primary post-partum hemorrhage unresponsive to first-line conventional therapy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2008; 87 (6): 652-61. Livello ISS V (ACOG III).
8. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for PPH, *Cochrane Review*, 2004. Livello ISS I (ACOG II-1).
9. SOGC. Prevention and management of post-partum haemorrhage. *Clin. Pract. Guidelines N° 88*, April 2000. Livello ISS VI (ACOG III).
10. Bennici S, Mendola S, Bellavia M, Mattina C, Falco MR. L'emorragia post-partum. *Rivista Ost. Gin. Pr. Med. Perinat.*, 2007; 22 (1): 21-25. Livello ISS VI (ACOG III).
11. Cotter A, Ness A, Tolosa J. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, Issue 4. Art. No.: CD001808. DOI: 10.1002/14651858. CD001808. Livello ISS I (ACOG II-2).
12. Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I. The effects of routine oxitocic administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *BJOG*, 1988; 95: 3-16. Livello ISS I (ACOG I).
13. Nordström L, Fogelstam K, Fridman G, Larsson A, Rydhstroem H. Routine oxitocin in the third stage of labour: a placebo controlled randomized trial. *BJOG*, 1997; 104: 781-6. Livello ISS II (ACOG I).
14. Prendiville WJ, Elbourne D, McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000; (3): CD000007. Review. Livello ISS I (ACOG II-1).
15. Deneux-Tharoux C, Macfarlane A, Winter C, Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH; EUPHRATES Group. Policies for manual removal of placenta at vaginal delivery: variations in timing within Europe. *BJOG*, 2009; 116 (1): 119-24. Livello ISS VI (ACOG III).
16. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarasri K, Islam QM. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007 Apr 18; (2): CD005456. Livello ISS I (ACOG III).
17. McDonald SJ, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1997, Issue 2. Art. No.: CD000201. DOI: 10.1002/14651858.CD000201. Livello ISS I (ACOG II-2).
18. McDonald S, Prendiville WJ, Elbourne D. Prophylactic syntometrine versus oxytocin for delivery of the placenta (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software. Livello ISS I (ACOG II-2).
19. Orji E, Agwu F, Loto O, Olaleye O. A randomized comparative study of prophylactic oxytocin versus ergometrine in the third stage of labor. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2008; 101 (2): 129-32. Livello ISS I (ACOG I).
20. Gülmezoglu AM, Fornà F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for preventing post-partum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1997, Issue 4. Art. No.: CD000494. DOI: 10.1002/14651858. CD000494. Livello ISS I (ACOG II-2).
21. Gülmezoglu AM, Fornà F, Villar J, Hofmeyr GJ. Prostaglandins for prevention of post-partum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007; (1): CD000494. Livello ISS I (ACOG II-2).
22. Alfirevic Z, Blum J, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Prevention of post-partum hemorrhage with misoprostol. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2007; 99 (Suppl. 2): S198-201. Livello ISS II (ACOG I).
23. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Misoprostol for the prevention and treatment of post-partum haemorrhage.

- ge. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2008; 22 (6): 1025-41. Livello ISS I (ACOG I).
24. Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG*, 2006 Dec; 113 (12): 1459-64. Livello ISS II (ACOG I).
 25. Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing post-partum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007 Jul 18; (3): CD005457. Livello ISS I (ACOG II-2).
 26. Prendiville W, Elbourne D. Care during the third stage of labour. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC Ed. *Effective care in pregnancy and childbirth*. Oxford University Press, 1989; 1145-69. Livello ISS VI (ACOG III).
 27. Figueras A, Narváez E, Valsecia M, Vásquez S, Rojas G, Camilo A, del Valle JM, Aguilera C. An education and motivation intervention to change clinical management of the third stage of labor - the GIRM-MAHP Initiative. *Birth.*, 2008; 35 (4): 283-90. Livello ISS VI (ACOG III).
 28. Jackson KW Jr, Allbert JR, Schemmer GK, Elliot M, Humphrey A, Taylor J. A randomized controlled trial comparing oxytocin administration before and after placental delivery in the prevention of post-partum hemorrhage. *AJOG*, 2001; 185: 873-7. Livello ISS II (ACOG I).
 29. Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, Herschderfer K. Post-partum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int. J. Obstet. Gynecol.*, 2006; 94: 243-53. Livello ISS VI (ACOG III).
 30. Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H, Abdel-Aleem MA. Uterine massage for preventing post-partum haemorrhage. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008; 16 (3): CD006431. Livello ISS I (ACOG II-2).
 31. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 2006; 117: 779-86. Livello ISS II (ACOG I).
 32. Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomized, controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1997-2004. Livello ISS II (ACOG I).
 33. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2004 (4): CD 003248. Livello ISS I (ACOG II-2).
 34. McDonald SJ, Middleton P. Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2008; 16 (2): CD004074. Livello ISS I (ACOG I).
 35. Neilson JP. *Cochrane Update: Effect of timing of umbilical cord clamping at birth of term infants on mother and baby outcomes*. *Obstet. Gynecol.*, 2008; 112 (1): 177-8. Livello ISS I (ACOG I).
 36. Nelson GH, Ashford CB, Williamson R. Method for calculating blood loss at vaginal delivery. *South. Med. J.*, 1981; 74: 550-2. Livello ISS VI (ACOG III).
 37. Hofmeyr GJ, Mohlala BKF. Hypovolemic shock. *Best Pract. Res. Clin. Ob. Gyn.*, 2001; 154: 645-62. Livello ISS VI (ACOG III).
 38. Aitkenhead AR, Roebottom DJ, Smith G. *Textbook of Anaesthesia*. 4th Ed New York, USA: Churchill Livingstone, 2001. Livello ISS VI (ACOG III).
 39. Bose P, Regan F, Pateron-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. *BJOG*, 2006; 113: 919-24. Livello ISS V (ACOG III).
 40. Bissonni RS, Holtzgrave DR, Lawler F et al. Colloids versus crystalloids in fluid resuscitation: an analysis of randomized controlled trials. *J. Fam. Pract.*, 1991; 32: 387-390. Livello ISS I (ACOG I).
 41. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit. Care. Clin.*, 1993; 9: 313-333. Livello ISS VI (ACOG III).
 42. Mousa HA, Alfirevic Z. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; (1): CD001319. Update of: *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001; (2): CD001319. Colloid solutions for fluid resuscitation. Livello ISS I (ACOG I).
 43. Kwan I, Bunn F, Roberts I, on behalf of the WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2003; (3): CD002245. Livello ISS I (ACOG I).
 44. Dreyfus M, Beucher G, Mignon A, Langer B. Prise en charge obstétricale initiale en cas d'hémorragie du post-partum. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.*, 2004; 33 (Suppl. 8): 4S57-4S64. Livello ISS VI (ACOG III).
 45. Bukowski R, Hankins DV. Managing post-partum hemorrhage, *Contemporary Obstetric/Gynecology Archive*, 2001 Sep 1. Livello ISS VI (ACOG III).
 46. Rogers S, Chang AMZ. Post-partum hemorrhage and other problems of the third stage. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B eds. *High Risk Pregnancy. Management options*. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006; 1559-1578. Livello ISS VI (ACOG III).
 47. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary post-partum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, Issue 1. Art. No.: CD003249. Livello ISS I (ACOG I).
 48. Kwan I, Bunn F, Roberts I; WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee. *Cochrane Database*

- Syst. Rev., 2003; (1): CD003249. Treatment for primary post-partum haemorrhage.
49. Blum J, Alfirevic Z, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of post-partum hemorrhage with misoprostol. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2007; 99: S202-S205. Livello ISS IV (ACOG II-3).
 50. ACOG Practice Bulletin No. 76. American College of Obstetricians and Gynecologists. Post-partum hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 2006; 108: 1039-47. Livello ISS VI (ACOG III).
 51. Anderson JM. Prevention and Management of Post-partum Hemorrhage. *Am. Fam. Physician.*, 2007; 75: 875-82. Livello ISS VI (ACOG III).
 52. Franchini M, Lippi G, Franchi M. The use of recombinant activated factor VII in obstetric and gynaecological haemorrhage. *BJOG*, 2007; 114: 8-15. Livello ISS V (ACOG II-3).
 53. McMorrow RC, Ryan SM, Blunnie WP, Bowen M, Carton EG, Gardiner J, Geary M, Loughrey JP. Use of recombinant factor VIIa in massive post-partum haemorrhage. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2008; 25 (4): 293-8. Livello ISS IV (ACOG II-2).
 54. Bhuskute N, Kritzinger S, Dakin M. Recombinant factor VIIa in massive obstetric haemorrhage. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2008; 25 (3): 250-1. Livello ISS VI (ACOG III).
 55. Henrich W, Surbek D, Kainer F, Grottko O, Hopp H, Kiesewetter H, Koscielny J, Maul H, Schlembach D, von Tempelhoff GF, Rath W. Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. *J. Perinat. Med.*, 2008; 36 (6): 467-78. Livello ISS VI (ACOG III).
 56. Doumouchtsis SK, Papageorgiou AT, Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of post-partum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 2007; 62 (8): 540-7. Livello ISS VI (ACOG III).
 57. Bakri YN, Amri A, Abdul Jabbar F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2001; 74: 139-42. Livello ISS V (ACOG III).
 58. Goldrath MH. Uterine tamponade for the control of acute uterine bleeding. *AJOG*, 1983; 147: 869-872. Livello ISS V (ACOG III).
 59. Condous GS, Arulkumaran S, Symonds I et al. The "tamponade test" in the management of massive post-partum hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 2003; 101: 767-772. Livello ISS V (ACOG III).
 60. Akhter S, Begum MR, Kabir Z et al. Use of a condom to control massive post-partum hemorrhage. *Med. Gen. Med.*, 2003; 5: 38. Livello ISS V (ACOG III).
 61. Seror J, Allouche C, Elhaik S. Use of Sengstaken-Blakemore tube in massive post-partum hemorrhage: a series of 17 cases. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005; 84: 660-664. Livello ISS V (ACOG III).
 62. Keriakos R, Mukhopadhyay A. The use of the Rusch balloon for management of severe post-partum haemorrhage. *J. Obstet. Gynaecol.*, 2006; 26: 335-338. Livello ISS V (ACOG III).
 63. Dabelea VG, Schultze PM, McDuffie RS. Intrauterine balloon tamponade in the management of post-partum hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 2006; 107: 38S. Livello ISS V (ACOG III).
 64. Gilbert WM, Moore TR, Resnik R et al. Angiographic embolization in the management of hemorrhagic complications of pregnancy. *AJOG*, 1992; 166: 493-497. Livello ISS V (ACOG III).
 65. Mitty HA, Sterling KM, Alvarez M et al. Obstetric hemorrhage: prophylactic and emergency arterial catheterization and embolotherapy. *Radiology*, 1993; 188: 183-187. Livello ISS V (ACOG III).
 66. Yamashita Y, Harada M, Yamamoto H et al. Transcatheter arterial embolization of obstetric and gynaecological bleeding: efficacy and clinical outcome. *Br. J. Radiol.*, 1994; 67: 530-534. Livello ISS V (ACOG III).
 67. Merland JJ, Houdart E, Herbreteau D et al. Place of emergency arterial embolisation in obstetric haemorrhage about 16 personal cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1996; 65: 141-143. Livello ISS V (ACOG III).
 68. Pelage JP, Soyer P, Repiquet D et al. Secondary post-partum hemorrhage: treatment with selective arterial embolization. *Radiology*, 1999; 212: 385-389. Livello ISS V (ACOG III).
 69. Ledee N, Ville Y, Musset D et al. Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001; 94: 189-196. Livello ISS V (ACOG III).
 70. Deux JF, Bazot M, Le Blanche AF et al. Is selective embolization of uterine arteries a safe alternative to hysterectomy in patients with post-partum hemorrhage? *AJR*, 2001; 177: 145-149. Livello ISS V (ACOG III).
 71. Ornan D, White R, Pollak J et al. Pelvic embolization for intractable post-partum hemorrhage: long-term follow-up and implications for fertility. *Obstet. Gynecol.*, 2003; 102: 904-910. Livello ISS V (ACOG III).
 72. Tourne G, Collet F, Seffert P et al. Place of embolization of the uterine arteries in the management of post-partum haemorrhage: a study of 12 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2003; 110: 29-34. Livello ISS V (ACOG III).
 73. Tsang ML, Wong WC, Kun KY et al. Arterial embolisation in intractable primary post-partum haemorrhage: case series. *Hong Kong Med. J.*, 2004; 10: 301-306. Livello ISS V (ACOG III).

74. Hong TM, Tseng HS, Lee RC et al. Uterine artery embolization: an effective treatment for intractable obstetric haemorrhage. *Clin. Radiol.*, 2004; 59: 96-101. Livello ISS V (ACOG III).
75. Boulleret C, Chahid T, Gallot D et al. Hypogastric arterial selective and superselective embolization for severe post-partum hemorrhage: a retrospective review of 36 cases. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2004; 27: 344-348. Livello ISS V (ACOG III).
76. Ojala K, Perala J, Kariniemi J et al. Arterial embolization and prophylactic catheterization for the treatment for severe obstetric hemorrhage. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005; 84: 1075-1080. Livello ISS V (ACOG III).
77. Winograd RH. Uterine artery embolization for post-partum hemorrhage. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2008; 22 (6): 1119-32. Livello ISS VI (ACOG III).
78. Chauleur C, Fanget C, Tourne G, Levy R, Larchez C, Seffert P. Serious primary post-partum hemorrhage, arterial embolization and future fertility: a retrospective study of 46 cases. *Hum. Reprod.*, 2008; 23 (7): 1553-9. Livello ISS V (ACOG III).
79. Chandraharan E, Arulkumaran S. Surgical aspects of post-partum haemorrhage. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2008; 22 (6): 1089-102. Livello ISS VI (ACOG III).
80. Waters E. Surgical management of post-partum hemorrhage with particular reference to ligation of uterine arteries. *AJOG*, 1952; 64: 1143-48. Livello ISS V (ACOG III).
81. O'Leary JL, O'Leary JA. Uterine artery ligation in the control of intractable post-partum hemorrhage. *AJOG*, 1966; 94: 920-4. ISS V (ACOG III).
82. O'Leary JL, O'Leary JA. Uterine artery ligation for control of post-cesarean section hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 1974; 43: 849-53. Livello ISS V (ACOG III).
83. Fahmy K. Uterine artery ligation to control post-partum hemorrhage. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1987; 25: 363-367. Livello ISS V (ACOG III).
84. AbdRabbo SA. Stepwise uterine devascularization: a novel technique for management of uncontrolled post-partum hemorrhage with preservation of the uterus. *AJOG*, 1994; 171: 694-700. Livello ISS V (ACOG III).
85. Verspyck E, Resch B, Sergent F et al. Surgical uterine devascularisation for placenta accreta: immediate and long-term follow-up. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005; 84: 444-447. Livello ISS V (ACOG III).
86. Clark AL, Phelan JP, Yeh SY, Bruce SR, Paul RH. Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 1985; 66: 353-6. Livello ISS V (ACOG III).
87. Evans S, McShane P. The efficacy of internal iliac artery ligation in obstetric hemorrhage. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1985; 160: 250-253. Livello ISS V (ACOG III).
88. Fernandez H, Pons JC, Chambon G et al. Internal iliac artery ligation in post-partum hemorrhage. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1988; 28: 213-220. Livello ISS V (ACOG III).
89. Thavarasah AS, Sivalingam N, Almohdzar SA. Internal iliac and ovarian artery ligation in the control of pelvic haemorrhage. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 1989; 29: 22-25. Livello ISS V (ACOG III).
90. Chattopadhyay SK, Deb Roy B, Edrees YB. Surgical control of obstetric hemorrhage: hypogastric artery ligation or hysterectomy? *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 1990; 32: 345-351. Livello ISS V (ACOG III).
91. Likeman RK. The boldest procedure possible for checking the bleeding - A new look at an old operation and a series of 13 cases from an Australian hospital. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, 1992; 32: 256-262. Livello ISS V (ACOG III).
92. Allahbadia G. Hypogastric artery ligation: a new perspective. *J. Gynecol. Surg.*, 1993; 9: 35-42. Livello ISS VI (ACOG III).
93. Das BN, Biswas AK. Ligation of internal iliac arteries in pelvic haemorrhage. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, 1998; 24: 251-254. Livello ISS V (ACOG III).
94. Papp Z, Toth-Pal E, Papp C et al. Bilateral hypogastric artery ligation for control of pelvic hemorrhage, reduction of blood flow and preservation of reproductive potential. Experience with 117 cases. *Orv. Hetil.*, 2005; 146: 1279-1285. Livello ISS V (ACOG III).
95. Hebisch G, Huch A. Vaginal uterine artery ligation avoids high blood loss and puerperal hysterectomy in post-partum hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 2002; 100: 574-578. Livello ISS V (ACOG III).
96. Ledee N, Ville Y, Musset D et al. Management in intractable obstetric haemorrhage: an audit study on 61 cases. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2001; 94: 189-196. Livello ISS V (ACOG III).
97. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive post-partum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *BJOG*, 1997; 104: 372-375. Livello ISS V (ACOG III).
98. Allam MS, B-Lynch C. The B-Lynch and other uterine compression suture techniques. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2005; 89: 236-41. Livello ISS V (ACOG III).
99. Holtsema H, Nijland R, Huisman A, Dony J, van den Berg PP. The B-Lynch technique for post-partum

- haemorrhage: an option for every gynaecologist. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2004; 115: 39-42. Livello ISS V (ACOG III).
100. Tsitlakidis C, Alalade A, Danso D, B-Lynch C. Ten year follow-up of the effect of the B-Lynch uterine compression suture for massive post-partum hemorrhage. *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 2006; 51 (6): 262-5. Livello ISS V (ACOG III).
 101. Hayman R, Arulkumaran S, Steer P. Uterine compression sutures: surgical management of post-partum hemorrhage. *Obstet. Gynecol.*, 2002; 99: 502-6. Livello ISS V (ACOG III).
 102. Ghezzi F, Cromi A, Uccella S, Raio L, Bolis P, Surbek D. The Hayman technique: a simple method to treat post-partum haemorrhage. *BJOG*, 2007; 114: 362-365. Livello ISS V (ACOG III).
 103. Cho JH, Jun HS, Lee CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet. Gynecol.*, 2000; 96: 129-131. Livello ISS V (ACOG III).
 104. Nelson GS, Birch C. Compression sutures for uterine atony and hemorrhage following cesarean delivery. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2006; 92: 248-250. Livello ISS V (ACOG III).
 105. Pereira A, Nunes F, Pedroso S et al. Compressive uterine sutures to treat post-partum bleeding secondary to uterine atony. *Obstet. Gynecol.*, 2005; 106: 569-572. Livello ISS V (ACOG III).
 106. Ouahba J, Piketty M, Huel C, Azarian M, Feraud O, Luton D, Sibony O, Oury J. Uterine compression sutures for post-partum bleeding with uterine atony. *BJOG*, 2007; 114: 619-622. Livello ISS V (ACOG III).
 107. Hackethal A, Brueggmann D, Oehmke F, Tinneberg HR, Zygmunt MT, Muenstedt K. Uterine compression U-sutures in primary post-partum hemorrhage after Cesarean section: fertility preservation with a simple and effective technique. *Hum. Reprod.*, 2008; 23 (1): 74-9. Livello ISS V (ACOG III).
 108. Baskett TF. Uterine compression sutures for post-partum hemorrhage: efficacy, morbidity and subsequent pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 2007; 110 (1): 68-71. Livello ISS V (ACOG III).
 109. Stanco LM, Schrimmer DB, Paul RH, Mishell DR. Emergency peripartum hysterectomy and associated risk factors. *AJOG*, 1993; 168: 879-83. Livello ISS V (ACOG III).
 110. Sturdee DW, Rushton DI. Cesarean and post-partum hysterectomy 1968-1983. *BJOG*, 1986; 93: 270-4. Livello ISS V (ACOG III).
 111. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior caesarean section. *Obstet. Gynecol.*, 1985; 66: 84-92. Livello ISS V (ACOG III).
 112. Read JA, Cotton DB, Miller FC. Placenta accreta. Changing clinical aspects and outcome. *Obstet. Gynecol.*, 1980; 56: 31-6. Livello ISS VI (ACOG III).
 113. Plauché WC. Cesarean hysterectomy: Indications, technique and complications. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1986; 29 (2): 318-28. Livello ISS VI (ACOG III).
 114. Glaze S, Ekwilanga P, Roberts G, Lange I, Birch C, Rosengarten A, Jarrell J, Ross S. Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. *Obstet. Gynecol.*, 2008; 111 (3): 732-8. Livello ISS VI (ACOG III).
 115. Knight M on behalf of UKOSS. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage. *BJOG*, 2007; 114 (11): 1380-7. Livello ISS VI (ACOG III).

