

**Ε Μ Γ Ε**Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία Νο 21 Σεπτέμβριος 2014

Ενδομήτριος θάνατος ή γέννηση θνησιγενούς εμβρύου

Ο ενδομήτριος θάνατος αναφέρεται σε έμβρυα τα οποία δεν παρουσιάζουν κανένα σημείο ζωής μέσα στη μήτρα, ενώ γέννηση θνησιγενούς εμβρύου είναι η γέννηση ενός νεογνού το οποίο είναι νεκρό, μετά την 24^η εβδομάδα κύησης. Η γέννηση θνησιγενούς εμβρύου συμβαίνει σε 1 / 200 γεννήσεις με το 1/3 των περιπτώσεων να αφορά μικρά για την ηλικία κύησης μωρά. Το ποσοστό αυτό έχει παραμείνει σταθερό από το 2000, γεγονός το οποίο αποδίδεται εν μέρει στα αυξανόμενα ποσοστά μητρικής παχυσαρκίας και την αυξανόμενη ηλικία για τις μητέρες [1].

Διάγνωση

Η ακρόαση με το στηθοσκόπιο ή το Doppler δεν επαρκούν για να τεθεί η διάγνωση (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+) και για το λόγο αυτό δεν συστήνονται ως μέθοδοι για τη διερεύνηση του ενδομήτριου θανάτου (Βαθμίδα σύστασης Δ). Επίσης μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδή αποτελέσματα, καθώς μπορεί να γίνεται ακρόαση των αγγείων της πυέλου της μητέρας.

Το υπερηχογράφημα δίνει τη δυνατότητα να διαπιστωθεί άμεσα οπτικά η καρδιακή λειτουργία του εμβρύου. Παράγοντες που μπορεί να δυσκολέψουν την απεικόνιση είναι η παχυσαρκία της μητέρας, το ολιγοϋδράμνιο και η παρουσία ουλών στο κοιλιακό τοίχωμα. Αντίθετα η χρήση του έγχρωμου Doppler στην εμβρυική καρδιά και τον ομφάλιο λώρο αυξάνει την αξιοπιστία της εξέτασης. Εκτός από την απουσία καρδιακής λειτουργίας, υπάρχουν και δευτερεύοντα χαρακτηριστικά που εμφανίζονται σε περιπτώσεις ενδομήτριου θανάτου: κατάρρευση του εμβρυικού κρανίου με εφίπτευση των οστών [2], ύδρωπα, αέρα στην καρδιά και τα μεγάλα αγγεία και διαβροχή, με αποτέλεσμα να αναγνωρίζεται μια ακαθόριστη εμβρυική μάζα [3-4] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Τέλος αποκόλληση πλακούντα μπορεί να ανευρεθεί με

ευαισθησία μικρότερη από 15%. Έτσι το υπερηχογράφημα είναι καθοριστικό για τη διάγνωση του ενδομήτριου θανάτου (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Διερεύνηση - εργαστηριακό έλεγχος

Ο εργαστηριακός έλεγχος και η ταυτόχρονη κλινική αξιολόγηση είναι απαραίτητα για να εξασφαλισθεί το καλώς έχειν της μητέρας, για να καθορισθεί η αιτία θανάτου και να προληφθούν στο μέλλον νέες περιπτώσεις (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Οι γονείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ότι στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται η αιτία του θνησιγενούς εμβρύου (Βαθμίδα σύστασης Γ). Ωστόσο θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η πιθανή ανεύρεση της αιτίας θα επηρεάσει τη μελλοντική αντιμετώπιση. Ένα μη φυσιολογικό αποτέλεσμα δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αποτελεί και την αιτία του θανάτου, αλλά μπορεί να αποτελεί ένα τυχαίο εύρημα.

Επιπλέον σε μια σχετική μελέτη το 95% των γονέων ήθελαν να γνωρίζουν την αιτία του ενδομήτριου θανάτου [5] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

Εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να λαμβάνεται ένα λεπτομερές ιστορικό και να αποκλείεται, σε συνδυασμό με την αντικειμενική εξέταση, η περίπτωση προεκλαμψίας, χοριοαμνιονίτιδας ή αποκόλλησης πλακούντα (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Ο κίνδυνος Διάχυτης Ενδοαγγειακής Πήξης (ΔΕΠ) ανέρχεται στο 10% όταν παρέλθουν μέχρι 4 εβδομάδες από τον ενδομήτριο θάνατο και από εκεί και πέρα αυξάνεται σε 30% [6]. Για το λόγο αυτό θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να γίνεται έλεγχος για διαταραχές πήξης (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Σε περίπτωση που η γυναίκα επιλέξει την αναμονή, ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται 2 φορές την εβδομάδα (Επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Rhesus αρνητικές μητέρες

Στις Rhesus αρνητικές μητέρες θα πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό μια δόση αντι-D ανοσοσφαιρίνης (Βαθμίδα σύστασης Γ).

Επιπλέον θα πρέπει να πραγματοποιείται Kleihauer τεστ για να ανιχνευθεί μια πιθανή μεγάλη εμβryo - μητρική αιμορραγία που μπορεί να υπήρχε τις τελευταίες ημέρες. Στην περίπτωση αυτή η δόση θα πρέπει να αυξάνεται και να επαναλαμβάνεται σε 48 ώρες για να υπάρχει εκκαθάριση των εμβρυικών ερυθρών κυττάρων (Βαθμίδα σύστασης Γ). Μια τέτοια μεγάλη αιμορραγία μπορεί να αποτελέσει αιτία για ενδομήτριο θάνατο και αν έχουν παρέλθει 72 ώρες τότε η αποτελεσματικότητα της

ανοσοσφαιρίνης μειώνεται σημαντικά μέχρι τη δέκατη ημέρα μετά το συμβάν [7] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

Συνιστώμενες εξετάσεις

Οι πιο συχνές καταστάσεις που σχετίζονται με ενδομήτριο θάνατο είναι συγγενείς ανωμαλίες και συγγενείς λοιμώξεις, η αιμορραγία, η προεκλαμψία και μητρικές παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Οι αιτίες που οδηγούν σε ενδομήτριο θάνατο είναι κυρίως η αποκόλληση πλακούντα, η πρόπτωση ομφαλίου, η μητρική και νεογνική λοίμωξη και η υποξία (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Όλες οι εξετάσεις που θα πραγματοποιηθούν θα πρέπει να αποσκοπούν στον αποκλεισμό αυτών των καταστάσεων (Βαθμίδα σύστασης Α).

Οι συστηματικές λοιμώξεις που ματαδίδονται διαπλακουντιακά και σχετίζονται με ενδομήτριο θάνατο είναι:

- Κυτταρομεγαλοϊός [8] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+)
- Σύφιλη [9-10] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1+)
- Παρβοϊός Β19 [10-11] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2++)
- Λιστέρια [12-13] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+)
- Ερυθρά [14] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3)
- Τοξόπλασμα [9-10] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+)
- Απλός έρπης [8] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+)
- Ελονοσία [15] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2++)

Η ανιούσα λοίμωξη με ή χωρίς ρήξη των μεμβρανών αποτελεί την πιο συχνή αιτία στις ανεπτυγμένες χώρες και οφείλεται κυρίως σε

- Escherichia coli
- Klebsiella
- Group B streptococcus
- Enterococcus
- Mycoplasma / Ureoplasma
- Haemophilus influenzae
- Chlamydia

[9-10, 16] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+)

Πίνακας 1. Απαραίτητος εργαστηριακός έλεγχος σε γυναίκες με ενδομήτριο θάνατο.

Εξέταση	Αιτία	Επίπεδο τεκμηρίωσης
<ul style="list-style-type: none"> Αιματολογικός έλεγχος Βιοχημικός έλεγχος CRP Χολικά άλατα 	<p>Προεκλαμψία και επιπλοκές</p> <p>Πολυοργανική ανεπάρκεια σε σήψη ή αιμορραγία</p>	3
<ul style="list-style-type: none"> Χρόνοι πήξης Ινωδογόνο 	ΔΕΠ	3
<ul style="list-style-type: none"> Kleihauer τεστ 	Θανατηφόρος εμβryo - μητρική αιμορραγία Ανάγκη για αντι - D ανοσοσφαιρίνη	2
<ul style="list-style-type: none"> Καλλιέργεια αίματος Καλλιέργεια ούρων Καλλιέργεια κοιλιακού - τραχηλικού επιχρίσματος 	Φλεγμονή - μόλυνση της εγκύου	1++
<ul style="list-style-type: none"> Γλυκόζη αίματος 	Σακχαρώδης Διαβήτης	3
<ul style="list-style-type: none"> Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη HbA_{1c} 	Σακχαρώδης Διαβήτης	2+
<ul style="list-style-type: none"> Έλεγχος θυρεοειδούς 	Θυρεοειδοπάθεια	3
<ul style="list-style-type: none"> Ιολογικός έλεγχος, σύφιλη, 	Φλεγμονή - μόλυνση της εγκύου	2+
<ul style="list-style-type: none"> Έλεγχος θρομβοφιλίας 	Θρομβοφιλία της εγκύου	1++
<ul style="list-style-type: none"> Έλεγχος αντισωμάτων (anti-Ro, anti-La, αντι-αιμοπεταλιακά, αντι-ερυθροκυτταρικά) 	Αυτοάνασα νοσήματα της εγκύου	3
<ul style="list-style-type: none"> Καρύοτυπος γονέων 	Μεταθέσεις, Μωσαϊκό	3
<ul style="list-style-type: none"> Μικροβιολογική εξέταση εμβρύου και πλακούντα 	Εμβρυική μόλυνση - φλεγμονή	2+
<ul style="list-style-type: none"> Έλεγχος καρύοτυπου εμβρύου και πλακούντα 	Ανευπλοειδίες, Χρωμοσωμικές ανωμαλίες	2+

Καθορισμός φύλλου

Οι γονείς θα πρέπει να ενημερώνονται πριν τη εξέταση για μια πιθανή δυσκολία στον καθορισμό του φύλλου. Τα θήλυ νεογνά μπορούν να εκληφθούν ως άρρενα και αντίθετα (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3), λόγω της ανωριμότητας, της διαβροχής του εμβρύου και του ύδρωπα που αναπτύσσεται στις περιπτώσεις αυτές. Εάν υπάρχει δυσκολία στον καθορισμό ή τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα τότε μπορεί να πραγματοποιηθεί ταχύς καρυότυπος με μεθόδους (QF-PCR) και (FISH) (Βαθμίδα σύστασης Β).

Κυτταρογεννητική ανάλυση

Πολλές ανωμαλίες μπορούν δυνητικά να επανεμφανισθούν σε επόμενη κύηση και για αυτό θα πρέπει να ελέγχονται. Ο καρυότυπος είναι ιδιαίτερα σημαντικός, καθώς στο 6% των θνησιγενών νεογνών ανευρίσκονται χρωμοσωμικές ανωμαλίες [17-19] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Ο έλεγχος είναι δυνατό να αναδείξει τρισωμίες, μονοσωμίες, μεταθέσεις ή διαγραφές χρωμοσωμάτων.

Για την κυτταρογεννητική ανάλυση χρησιμοποιείται μια πληθώρα ιστών, οι οποίοι όμως μπορεί να μην οδηγήσουν σε τελική διάγνωση (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Πιο συγκεκριμένα μπορεί να χρησιμοποιηθεί το δέρμα, χόνδροι και ο πλακούντας.

Τα παρασκευάσματα δέρματος παρουσιάζουν διπλάσιο ποσοστό αποτυχίας σε σχέση με τους άλλους ιστούς (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Η βιοψία θα πρέπει να γίνεται σε βάθος και να περιλαμβάνει τους υποκείμενους μύες, συνήθως στο άνω μέρος του μηρού. Ακολουθεί σύγκλιση του τραύματος με ειδικά αυτοκόλλητα (strips), κάτι το οποίο σε περιπτώσεις έντονης διαβροχής δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό.

Ο πλακούντας αποτελεί τον καλύτερα βιώσιμο ιστό, με το μειονέκτημα της αυξημένης μητρικής επιμόλυνσης και την ανάπτυξη μωσαϊκού. Ο ιστός πρέπει να λαμβάνεται από την εμβρυική επιφάνεια, με διάμετρο 1 εκ. και κοντά στην έκφυση του ομφαλίου λώρου (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Ο επόμενος καλύτερος ιστός είναι ο χόνδρος, ο οποίος όμως είναι δυσκολότερα προσβάσιμος, ενώ σε περίπτωση που η μητέρα επιλέξει αναμονή η αμνιοπαρακέντηση παρέχει εξαιρετικά αποτελέσματα [20-21] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Συστήνεται λοιπόν η λήψη δειγμάτων από διάφορους ιστούς για να αυξηθεί η πιθανότητα ανάπτυξης σωστής καλλιέργειας, ενώ θα πρέπει να εφαρμόζονται περισσότερες από μια κυταρογεννητικές τεχνικές (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Μεταθανάτια αυτοψία

Η μεταθανάτια αυτοψία του νεογνού και του πλακούντα παρουσιάζει τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από όλες τις εξετάσεις. Η εξέταση αυτή μπορεί να αποκαλύψει τις πιθανές αιτίες και την ώρα θανάτου, καθώς και πιθανή επανεμφάνιση σε μελλοντική κύηση (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Η μεταθανάτια αυτοψία προσφέρει διάγνωση στο 45.9% των περιπτώσεων και σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες εξετάσεις προσφέρει πληροφορίες για τον κίνδυνο σε νέα κύηση για το 40% των περιπτώσεων (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Εκτός αυτών η αυτοψία έχει αναδείξει σε αρκετές περιπτώσεις συμπτωματικά χρωμοσωμικές - δομικές ανωμαλίες, οι οποίες μπορεί να μην προκάλεσαν τον θάνατο, αλλά επηρεάζουν την αντιμετώπιση σε μελλοντικές κυήσεις (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Συστήνεται λοιπόν να προσφέρεται στους γονείς η δυνατότητα μεταθανάτιας αυτοψίας για τη διερεύνηση των αιτιών θανάτου (Βαθμίδα σύστασης Γ). Θα πρέπει επίσης να ενημερωθούν ότι η εξέταση αυτή παρέχει την καλύτερη διαγνωστική ακρίβεια και μπορεί πολλές φορές να τροποποιήσει και την αντιμετώπιση σε μελλοντικές κυήσεις (Βαθμίδα σύστασης Γ).

Σε κάθε περίπτωση επεμβατικής μεθόδου θα πρέπει να λαμβάνεται ενυπόγραφη ενημερωμένη συγκατάθεση από τους γονείς (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Απεικονιστικές μέθοδοι

Οι απεικονιστικές μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν συμπληρωματικά στην αυτοψία, ιδιαίτερα στην μελέτη του εγκεφάλου και της σπονδυλικής στήλης. Πιο συγκεκριμένα σε μια σειρά περιστατικών φαίνεται ότι η μαγνητική τομογραφία προσφέρει σημαντικές πληροφορίες, οι οποίες θα είχαν χαθεί στο 17% των περιπτώσεων αν γινόταν μόνο αυτοψία [22] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+). Ωστόσο η χρήση της είναι ακόμα υπό αξιολόγηση και δεν συστήνεται για χρήση στην καθημερινή κλινική πράξη, αν και μπορεί να λειτουργήσει συμπληρωματικά (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Η ακτινογραφία έχει χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση οστικών ελλειμμάτων, τα οποία είναι δύσκολο να διαγνωσθούν με τις άλλες μεθόδους (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Αντίθετα το υπερηχογράφημα είναι σαφώς λιγότερο αξιόπιστο για την αξιολόγηση του εγκεφάλου, της καρδιάς, των πνευμόνων και των νεφρών (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Συστήνεται λοιπόν η αυτοψία να συμπληρώνεται από τη μέτρηση του βάρους και τον ακτινολογικό έλεγχο (Βαθμίδα σύστασης Δ). Επίσης η μαγνητική τομογραφία και το υπερηχογράφημα δεν θα πρέπει να υποκαθιστούν την κλασσική μεταθανάτια αυτοψία (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Τοκετός

Ο χρόνος και ο τρόπος του τοκετού θα πρέπει να καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψη τόσο την επιθυμία της μητέρας, όσο και το ιστορικό και την παρούσα κατάσταση της εγκύου (Βαθμίδα σύστασης Γ).

Σε περιπτώσεις που υπάρχουν σημεία σήψης, προεκλαμψίας, αποκόλλησης πλακούντα ή ρήξη μεμβρανών θα πρέπει να πραγματοποιείται άμεσα ο τοκετός, ενώ όταν απουσιάζουν μπορεί να υπάρξει μια μικρή αναμονή (Βαθμίδα σύστασης Δ). Υγιείς γυναίκες, χωρίς σημεία Διάχυτης Ενδοαγγειακής Πήξης (ΔΕΠ) θα πρέπει να ενημερώνονται ότι δεν διατρέχουν άμεσο κίνδυνο για μια σύντομη περίοδο μέχρι τον τοκετό, αλλά μπορεί να υπάρξουν σημαντικές επιπλοκές και ψυχολογική επιβάρυνση μετά από σημαντική καθυστέρηση. Η αναμονή στις περιπτώσεις αυτές για 48 ώρες δεν αυξάνει τον κίνδυνο για την υγεία της γυναίκας σε σημαντικό βαθμό [23-24]. Αυξημένη ανησυχία και άγχος εμφανίζονται στις γυναίκες όταν το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση έως τον τοκετό ξεπερνάει τις 24 ώρες [24] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2).

Σε περίπτωση καθυστέρησης του τοκετού για περισσότερο από 48 ώρες θα πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος για ΔΕΠ (Βαθμίδα σύστασης Δ), καθώς η πιθανότητα εμφάνισης ΔΕΠ είναι 10% σε διάστημα 4 εβδομάδων (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Επίσης θα πρέπει να ενημερώνονται οι γονείς ότι η αναμονή και η παρέλευση μεγάλου χρονικού διαστήματος μέχρι τον τοκετό μπορεί να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα της αυτοψίας.

Ο κολπικός τοκετός συστήνεται για την πλειοψηφία των περιπτώσεων ενδομήτριου θανάτου, αν και δεν θα πρέπει να αποκλείεται η Καισαρική τομή σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Σε χρονικό διάστημα 3 εβδομάδων από τη διάγνωση θα υπάρξει αυτόματος τοκετός στο 85% των περιπτώσεων (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Μετά από πρόκληση τοκετού επιτυγχάνεται τοκετός στο 90% των περιπτώσεων μέσα σε 24 ώρες [25], προσφέροντας τα πλεονεκτήματα της άμεσης ανάρρωσης και της γρήγορης επιστροφής στο σπίτι (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2).

Η Καισαρική τομή μπορεί να πραγματοποιηθεί όταν υπάρχει κάποια ιατρική ένδειξη ή είναι επιθυμία της μητέρας, η οποία δεν θέλει να βιώσει τον τοκετό ενός νεκρού εμβρύου. Μάλιστα το 47% των γυναικών περιγράφουν ως ιδιαίτερα συναισθηματικά οδυνηρή την γέννηση κολπικά ενός νεκρού εμβρύου [5] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+).

Πρόκληση τοκετού

Χωρίς ιστορικό τομής στην μήτρα

Σε γυναίκες που δεν υπάρχει ιστορικό τομής στην μήτρα συστήνεται ένας συνδυασμός μifeπριστόνης με προσταγλανδίνη για την πρόκληση τοκετού (Βαθμίδα σύστασης Δ). Ο συνδυασμός τους οδήγησε σε τοκετό σε 8 ώρες κατά μέσο όρο και η προσθήκη της μifeπριστόνης έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του χρονικού διαστήματος κατά 7 ώρες σε σύγκριση με μελέτες όπου δεν χρησιμοποιήθηκε [25] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3). Η συνιστώμενη δόση είναι 200 mg εφάπαξ.

Η μισοπροστόλη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί αντί για προσταγλανδίνη E2, καθώς παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με σαφώς μικρότερο κόστος (Βαθμίδα σύστασης Β). Η χορήγηση της μισοπροστόλης κολπικά είναι εξίσου αποτελεσματική με την από του στόματος χορήγηση και παρουσιάζει σημαντικά λιγότερες παρενέργειες (Βαθμίδα σύστασης Α). Η μισοπροστόλη έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική για την πρόκληση τοκετού σε γυναίκες με ενδομήτριο θάνατο σε σχέση με την ωκυτοκίνη [26] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1+). Αντίθετα σε σύγκριση με την προσταγλανδίνη E2 η μισοπροστόλη παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα στην εξέλιξη του τοκετού, χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος για την έγκυο και παρουσιάζοντας σημαντικά χαμηλότερο κόστος [27-28] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

Σε ότι αφορά την οδό χορήγησης της μισοπροστόλης, υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν είτε την ίδια είτε καλύτερη ακόμη αποτελεσματικότητα της μισοπροστόλης όταν χορηγείται κολπικά σε σχέση με χορήγηση από το στόμα, με μειωμένες παρενέργειες όταν λαμβάνεται κολπικά [29-30] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

Προηγηθείσα τομή στην μήτρα

Η μifeπριστόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αύξηση της πιθανότητας επίτευξης τοκετού μέσα σε 72 ώρες, χωρίς τη χρήση προσταγλανδίνης (Βαθμίδα σύστασης Α). Επιβάλλεται να προηγείται μια αναλυτική ενημέρωση της εγκύου για τα οφέλη και τους κινδύνους (Βαθμίδα σύστασης Δ). Σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη η

χρήση μifeπριστόνης οδήγησε σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό επίτευξης τοκετού σε 72 ώρες σε σύγκριση με placebo [31] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1+). Το σχήμα χορήγησης ήταν 200 mg τρεις φορές την ημέρα για 2 ημέρες (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1+), ενώ εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθούν και 600 mg 1 φορά την ημέρα για 2 ημέρες (Επίπεδο τεκμηρίωσης 4).

Τα μηχανικά μέσα πρόκλησης τοκετού θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την πρόκληση τοκετού σε ενδομήτριο θάνατο μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών (Βαθμίδα σύστασης Α). Τα ποσοστά ρήξης μήτρας μετά από πρόκληση με μηχανικά μέσα ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τη χρήση προσταγλανδίνης [32] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 2+) και φαίνεται να αυξάνεται η πιθανότητα ανιούσας μόλυνσης σε περιπτώσεις ενδομήτριου θανάτου [33] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

Σε γυναίκες με μια προηγηθείσα Καισαρική τομή η πρόκληση τοκετού με προσταγλανδίνη θα πρέπει να θεωρείται μια ασφαλής επιλογή, αλλά με κάποιους κινδύνους (Βαθμίδα σύστασης Γ). Η μισοπροστόλη θεωρείται επίσης μια ασφαλής επιλογή όταν χρησιμοποιείται σε χαμηλές δόσεις (Βαθμίδα σύστασης Γ).

Σε γυναίκες με 2 προηγηθείσες χαμηλές εγκάρσιες τομές στην μήτρα ο απόλυτος κίνδυνος από την πρόκληση τοκετού είναι ελαφρά υψηλότερος σε σχέση με τις γυναίκες με 1 τομή (Βαθμίδα σύστασης Γ).

Αντίθετα σε γυναίκες με 2 ή περισσότερες τομές ή άτυπες τομές η ασφάλεια από την πρόκληση τοκετού θα πρέπει να θεωρείται άγνωστη (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Αντιβιοτική προφύλαξη

Η αντιβιοτική προφύλαξη δεν θα πρέπει να χορηγείται ως ρουτίνα σε όλες τις περιπτώσεις. Σε γυναίκες με σήψη θα πρέπει να χορηγούνται ενδοφλέβια αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, με ταυτόχρονη κάλυψη και για χλαμύδια (Βαθμίδα σύστασης Γ), ενώ δεν συστήνεται αντιβιοτική προφύλαξη σε γυναίκες με Β στρεπτόκοκκο.

Η λοίμωξη συσχετίζεται με τον ενδομήτριο θάνατο και μπορεί η μητέρα να οδηγηθεί σε σήψη που μπορεί να οφείλεται σε μια σειρά μικροβίων, μεταξύ των οποίων και η χλαμυδιακή λοίμωξη [34]. Ανεξάρτητα από την αιτία του ενδομήτριου θανάτου το έμβρυο μπορεί να αποτελέσει την αιτία για τη δημιουργία μόλυνσης και σήψης (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3).

Αν και έχει υποστηριχθεί ότι η τεχνητή ρήξη των μεμβρανών προκαλεί ανιούσα φλεγμονή δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επαρκή δεδομένα και επιπλέον θα πρέπει

πάντα να έχουμε υπόψη ότι η χορήγηση προσταγλανδινών σχετίζεται με υπερπυρεξία [35] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1+).

Αναλγησία

Στις γυναίκες αυτές θα πρέπει να προσφέρονται όλες οι δυνατότητες αναισθησίας και να υπάρχει μια συνάντηση και αναλυτική συζήτηση με τον υπεύθυνο αναισθησιολόγο. Η μορφίνη παρουσιάζει μεγαλύτερης διάρκειας δράση και καλύτερη αναλγησία [36] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 3) και θα πρέπει να προτιμάται η χρήση της από την πεθιδίνη (Βαθμίδα σύστασης Δ). Η περιοχική αναισθησία θα πρέπει να προσφέρεται σε αυτές τις περιπτώσεις ως επιλογή, αφού προηγουμένως προηγηθεί έλεγχος για Διάχυτη Ενδαγγειακή Πήξη (ΔΕΠ) και σήψη (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Θρομβοπροφύλαξη

Γυναίκες με ενδομήτριο θάνατο θα πρέπει αξιολογούνται για τον κίνδυνο θρόμβωσης, χωρίς όμως ο ενδομήτριος θάνατος να αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Ωστόσο, θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι σχετίζεται συχνά με παχυσαρκία, προχωρημένη ηλικία της μητέρας, φλεγμονή ή μητρική νόσο, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο [37-38]. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες και σε περίπτωση ΔΕΠ θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία με αιματολόγο για τη χορήγηση ηπαρίνης.

Διακοπή γαλουχίας

Η διακοπή της γαλουχίας είναι εξαιρετικής σημασίας στις περιπτώσεις αυτές και περίπου το 1/3 των γυναικών που καταφεύγουν μόνο σε μηχανικά μέσα και δεν χρησιμοποιούν φαρμακευτική αγωγή αντιμετωπίζουν προβλήματα με το μαστό και σημαντικό πόνο [39] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1++). Για το λόγο αυτό θα πρέπει να συστήνεται η λήψη αγωνιστών ντοπαμίνης για την καταστολή της γαλουχίας με την καβεργολίνη (cabergoline) να είναι ανώτερη από την βρωμοκρυπτίνη (bromocriptine) (Βαθμίδα σύστασης Α). Πιο συγκεκριμένα η καβεργολίνη παρουσιάζει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την βρωμοκρυπτίνη, αλλά σημαντικά μικρότερα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών [40] (Επίπεδο τεκμηρίωσης 1++). Η χορήγηση αγωνιστών ντοπαμίνης δεν θα πρέπει να γίνεται σε περιπτώσεις Αρτηριακής Υπέρτασης ή προεκλαμψίας (Βαθμίδα σύστασης Δ), ενώ σε κάθε περίπτωση δεν συστήνεται η χορήγηση οιστρογόνων (Βαθμίδα σύστασης Δ).

Βιβλιογραφία

1. Fretts, R.C., *Etiology and prevention of stillbirth*. Am J Obstet Gynecol, 2005. **193**(6): p. 1923-35.
2. Zeit, R.M., *Sonographic demonstration of fetal death in the absence of radiographic abnormality*. Obstet Gynecol, 1976. **48**(1 Suppl): p. 49S-52S.
3. Weinstein, B.J. and L.D. Platt, *The ultrasonic appearance of intravascular gas in fetal death*. J Ultrasound Med, 1983. **2**(10): p. 451-4.
4. Salvador, R., M. Muxi, and L. Ballesteros, *[Intrafetal gas as a pathognomonic sign of intrauterine fetal death]*. Acta Obstet Ginecol Hisp Lusit, 1968. **16**(6): p. 415-28.
5. Radestad, I., et al., *A comparison of women's memories of care during pregnancy, labour and delivery after stillbirth or live birth*. Midwifery, 1998. **14**(2): p. 111-7.
6. Parasnis, H., B. Raje, and I.N. Hinduja, *Relevance of plasma fibrinogen estimation in obstetric complications*. J Postgrad Med, 1992. **38**(4): p. 183-5.
7. *The estimation of fetomaternal haemorrhage*. BCSH Blood Transfusion and Haematology Task Forces. Transfus Med, 1999. **9**(1): p. 87-92.
8. Syridou, G., et al., *Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings*. J Med Virol, 2008. **80**(10): p. 1776-82.
9. Moyo, S.R., et al., *Stillbirths and intrauterine infection, histologic chorioamnionitis and microbiological findings*. Int J Gynaecol Obstet, 1996. **54**(2): p. 115-23.
10. Moyo, S.R., et al., *Intrauterine death and infections during pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet, 1995. **51**(3): p. 211-8.
11. Tolfvenstam, T., et al., *Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death*. Lancet, 2001. **357**(9267): p. 1494-7.
12. Smerdon, W.J., et al., *Surveillance of listeriosis in England and Wales, 1995-1999*. Commun Dis Public Health, 2001. **4**(3): p. 188-93.
13. Smith, B., et al., *Listeria monocytogenes: maternal-foetal infections in Denmark 1994-2005*. Scand J Infect Dis, 2009. **41**(1): p. 21-5.
14. Andrade, J.Q., et al., *Rubella in pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic*. J Clin Virol, 2006. **35**(3): p. 285-91.
15. Poespoprodjo, J.R., et al., *Adverse pregnancy outcomes in an area where multidrug-resistant plasmodium vivax and Plasmodium falciparum infections are endemic*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(9): p. 1374-81.
16. Tolockiene, E., et al., *Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(6): p. 511-8.
17. Genest, D.R., M.A. Williams, and M.F. Greene, *Estimating the time of death in stillborn fetuses: I. Histologic evaluation of fetal organs; an autopsy study of 150 stillborns*. Obstet Gynecol, 1992. **80**(4): p. 575-84.
18. Genest, D.R., *Estimating the time of death in stillborn fetuses: II. Histologic evaluation of the placenta; a study of 71 stillborns*. Obstet Gynecol, 1992. **80**(4): p. 585-92.
19. Genest, D.R. and D.B. Singer, *Estimating the time of death in stillborn fetuses: III. External fetal examination; a study of 86 stillborns*. Obstet Gynecol, 1992. **80**(4): p. 593-600.
20. Saal, H.M., et al., *Cytogenetic evaluation of fetal death: the role of amniocentesis*. Obstet Gynecol, 1987. **70**(4): p. 601-3.
21. Khare, M., et al., *A comparison of prenatal versus postnatal karyotyping for the investigation of intrauterine fetal death after the first trimester of pregnancy*. Prenat Diagn, 2005. **25**(13): p. 1192-5.

22. Cohen, M.C., et al., *Less invasive autopsy: benefits and limitations of the use of magnetic resonance imaging in the perinatal postmortem*. *Pediatr Dev Pathol*, 2008. **11**(1): p. 1-9.
23. Goldstein, D.P. and D.E. Reid, *Circulating Fibrinolytic Activity--a Precursor of Hypofibrinogenemia Following Fetal Death in Utero*. *Obstet Gynecol*, 1963. **22**: p. 174-80.
24. Silver, R.M., *Fetal death*. *Obstet Gynecol*, 2007. **109**(1): p. 153-67.
25. Wagaarachchi, P.T., et al., *Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol*. *BJOG*, 2002. **109**(4): p. 443-7.
26. Nakintu, N., *A comparative study of vaginal misoprostol and intravenous oxytocin for induction of labour in women with intra uterine fetal death in Mulago Hospital, Uganda*. *Afr Health Sci*, 2001. **1**(2): p. 55-9.
27. Calder, A.A., et al., *Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone*. *BJOG*, 2008. **115**(10): p. 1279-88.
28. Prager, M., et al., *A randomised controlled trial of intravaginal dinoprostone, intravaginal misoprostol and transcervical balloon catheter for labour induction*. *BJOG*, 2008. **115**(11): p. 1443-50.
29. Nyende, L., O.A. Towobola, and M.H. Mabina, *Comparison of vaginal and oral misoprostol, for the induction of labour in women with intra-uterine foetal death*. *East Afr Med J*, 2004. **81**(4): p. 179-82.
30. Chittachoen, A., Y. Herabutya, and P. Punyavachira, *A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death*. *Obstet Gynecol*, 2003. **101**(1): p. 70-3.
31. Cabrol, D., et al., *Induction of labor with mifepristone (RU 486) in intrauterine fetal death*. *Am J Obstet Gynecol*, 1990. **163**(2): p. 540-2.
32. Al-Zirqi, I., et al., *Uterine rupture after previous caesarean section*. *BJOG*, 2010. **117**(7): p. 809-20.
33. Jozwiak, M., et al., *Mechanical methods for induction of labour*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012. **3**: p. CD001233.
34. Flanagan, P.G., et al., *Ovine Chlamydiosis in pregnancy*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996. **103**(4): p. 382-5.
35. Van Mensel, K., et al., *A randomized controlled trial of misoprostol and sulprostone to end pregnancy after fetal death*. *Obstet Gynecol Int*, 2009. **2009**: p. 496320.
36. Madden, K.L., et al., *Pain relief for childbirth: the preferences of pregnant women, midwives and obstetricians*. *Women Birth*, 2013. **26**(1): p. 33-40.
37. Arendas, K., Q. Qiu, and A. Gruslin, *Obesity in pregnancy: pre-conceptional to postpartum consequences*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008. **30**(6): p. 477-88.
38. Kristensen, J., et al., *Pre-pregnancy weight and the risk of stillbirth and neonatal death*. *BJOG*, 2005. **112**(4): p. 403-8.
39. Spitz, A.M., N.C. Lee, and H.B. Peterson, *Treatment for lactation suppression: little progress in one hundred years*. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **179**(6 Pt 1): p. 1485-90.
40. *Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study*. *European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition*. *BMJ*, 1991. **302**(6789): p. 1367-71.

Επίπεδα Τεκμηρίωσης

1++ Υψηλής ποιότητας μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με πολύ χαμηλό κίνδυνο σφάλματος

1+ Καλά οργανωμένες μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με χαμηλό κίνδυνο σφάλματος

1- Μετα-αναλύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών ή τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών με υψηλό κίνδυνο σφάλματος

2++ Υψηλής ποιότητας συστηματικές ανασκοπήσεις μελετών case-control ή κοορτής ή υψηλής ποιότητας μελέτες case-control ή μελέτες κοορτής με πολύ χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης ή σφάλματος και υψηλή πιθανότητα αιτιολογικής συσχέτισης

2+ Καλά οργανωμένες μελέτες case-control ή κοορτής με χαμηλό κίνδυνο σύγχυσης ή σφάλματος και μέτριες πιθανότητες αιτιολογικής συσχέτισης

2- Μελέτες case-control ή κοορτής με υψηλό κίνδυνο συγχυτικών παραγόντων και σφάλματος και σημαντική πιθανότητα η αυσχέτιση να μην είναι αιτιολογική

3 Μη αναλυτικές μελέτες, όπως αναφορές περιπτώσεων, σειρές περιπτώσεων κ.α.

4 Απόψεις ειδικών (expertopinion)

Βαθμίδες Σύστασης

A Τουλάχιστον μια μετα-ανάλυση, συστηματική ανασκόπηση ή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη επιπέδου τεκμηρίωσης 1++ και άμεσα εφαρμοζόμενη στον πληθυσμό αναφοράς, ή μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών 1+ άμεσα εφαρμοζόμενη στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

B Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 2++ άμεσα εφαρμοζόμενες στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

C Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 2+ άμεσα εφαρμοζόμενες στον πληθυσμό αναφοράς προβάλλοντας τη συνέπεια των αποτελεσμάτων

D Βασίζονται σε μελέτες επιπέδου τεκμηρίωσης 3 ή 4

Ομάδα σύνταξης κατευθυντήριας οδηγίας

Αυτή η οδηγία συντάχθηκε από τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή, το Δ. Ζυγούρη και τον Καθηγητή Ε. Ασημακόπουλο.

Η οδηγία εγκρίθηκε από την επιτροπή του ΕΟΦ για τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που αποτελείται από τους Καθηγητές Γ. Κρεατσά, Ι. Μεσσήνη, Γ. Δεκαβάλα, τον Συντονιστή Διευθυντή ΕΣΥ Γ. Φαρμακίδη και τον Επ. Καθηγητή Ν. Βραχνή.

Η τελική δημοσιευμένη οδηγία είναι ευθύνη της Επιτροπής για την ανάπτυξη κατευθυντηρίων οδηγιών της ΕΜΓΕ που αποτελείται από τους Καθηγητές Β. Ταρλατζή, Α. Λουφόπουλο, Δ. Κασσάνο, Γ. Γαλάζιο, Θ. Στέφο και τον Αν. Καθηγητή Γ. Γκριμπίζη.

Πρώτη δημοσίευση Σεπτέμβριος 2014.

Δημοσιεύθηκε από **Ελληνική Μαιευτική Γυναικολογική Εταιρεία (Ε.Μ.Γ.Ε.)**.

Αλκαίου 10, Αθήνα 115 28. Τηλ. : 2107774607 Fax : 2107774609.

Ιστοσελίδα: www.hsog.gr e-mail: helobgyn@otenet.gr.