

Tokolyse

Godkendt på Sandbjerg 2011

Arbejdsgruppens medlemmer: Annette Wind Olesen, Jens Svare, Anders Atke, Niels Uldbjerg, Charlotte Kjærgaard.

Denne guideline er baseret på tokolyse guidelines fra 1997 (1), 2003 (2) og 2007 (3)

Afgrænsning af emnet:

- Obstetrisk kode BKHG (Behandling med vehæmmende midler).

Denne guideline behandler

- Idiopatiske præterme veer
 - Tokolytika – monoterapi (Opdatering af (3))
 - Sekventiel behandling – second line drug, som anvendes, hvis ikke first line drug har tilstrækkelig effekt eller uacceptable bivirkninger (Nyt)
 - Kombinationsbehandling – samtidig anvendelse af flere tokolytika (Nyt)
 - Vedligeholdelsesbehandling ud over 48 timer (Nyt)
 - Flerfoldgraviditet (Opdatering af (3))
 - GA < 28⁺⁰ (opdatering af (3))
- Tokolyse ved ekstern vending ved sædepræsentation (Nyt)
- Hyperakut tokolyse ved obstetriske komplikationer (Nyt)

Denne guideline behandler ikke

- 1) Antibiotisk behandling ved truende præterm fødsel (4).
- 2) Indikation for tokolytisk behandling ved PPRM (5).
- 3) Monitorering af gravid og foster ved tokolyse (4)
- 4) Progesteron behandling til forebyggelse af præterme veer (6).
- 5) NSAID: Føtalmedicinsk kontrol af gravide i behandling med NSAID præparater (7).
- 6) Cerclage: Tokolyse i forbindelse med anlæggelse af cerclage (8).
- 7) Tokolyse ved kirurgiske indgreb på gravide

Guideline

Præterme veer:

- 1) Indikationer for tokolyse i op til 48 timer (4, 5)
 - a) Regelmæssige smertefulde kontraktioner/veer
og
 - b) Cervikal afkortning ved vaginal UL (singleton: < 15mm, flerfold < 25 mm)
ved
 - c) GA 24⁺⁰ til 33⁺⁶.
- 2) Absolutte kontraindikationer ved GA \geq 28⁺⁰ (4). Ved GA < 28⁺⁰ er disse relative.
 - a) Mistanke om chorioamnionitis
 - b) Mistanke om abruptio placentae
 - c) Mistanke om intrauterin acidose
- 3) Bivirkninger
 - a) Man skal normalt ikke acceptere betydende bivirkninger ved tokolyse (Tabel 1).
 - b) Ved GA < 28⁺⁰ kan man dog acceptere flere bivirkninger.
- 4) Præparatvalg
 - a) Singleton graviditeter; uanset gestationsalder
 - i) Førstevalg: Atosiban (Tabel 2 & 3)
 - ii) Andet-valg: Ca⁺⁺-blokker (tabel 5) eller NSAID (Tabel 4).
 - iii) β -mimetika kan normalt ikke anbefales pga. alvorlige bivirkninger (tabel 1)
 - iv) NO-donorer og MgSO₄ kan ikke anbefales pga. insufficient effekt (tabel 7 & 8).
 - b) Tvillingegraviditeter, uanset gestationsalder (tabel 17)
 - i) Førstevalg: Atosiban
 - ii) Andet-valg: Ca⁺⁺-blokker eller NSAID.
 - iii) β -mimetika

Sekvensbehandling og kombinationsbehandling

- 5) Utilstrækkelig effekt af det primært valgte tokolytikum efter ca. 2 timers behandling (tabel 10)
 - a) Ved GA \geq 28⁺⁰: skift til andet tokolytikum kan overvejes, men vil normalt ikke være indiceret.
 - b) Ved GA < 28⁺⁰: overvej tillæg af et eller flere tokolytika, dog ikke β -mimetika.
- 6) Bivirkninger
 - a) Overvej andet tokolytikum

Vedligeholdelsesbehandling ud over 48 timer.

- 7) Ved GA \geq 28⁺⁰ kan vedligeholdelsesbehandling > 48 timer ikke anbefales (tabel 14)
- 8) Ved GA < 28⁺⁰ kan vedligeholdelsesbehandling > 48 timer overvejes, hvis symptomerne reciderer efter vellykket tokolytisk behandling i 48 timer (tabel 14).
- 9) Vedligeholdelsesbehandlingen kan bestå af,
 - a) Atosiban i samme vedligeholdelsesdosis, som de første 48 timer.
 - b) Ca⁺⁺-blokker, fx Nifedipin 10 mg p.o. x 3, alternativt 30 mg depot tablet x 1 (Tabel 6)
 - c) NSAID kan anvendes på tvingende indikation, f.eks. indometacin 25-50 mg x 4 dgl.

Udvendig vending og behov for hyperakut tokolyse

- 1) Udvendig vending: anbefales β -mimetika (f.eks. Bricanyl 0,5 mg i.m. eller s.c.) (tabel 15)
- 2) Hyperakut tokolyse:
 - a) β -mimetika, f.eks. Bricanyl 0,5 mg i.m. eller s.c. , alternativt 0,25 mg i.v. (tabel 16)

- b) Nitroglycerin sublingualt kan anvendes undtagelsesvis, hvis ikke man kan etablere i.v. adgang til β -mimetika injektion, og man ikke kan afvente effekten af i.m. Bricanyl® (tabel 16).

Baggrund

- 1) Tokolytika nedsætter risikoen for fødsel de første 48 timer (Evidensgrad I, tabel 1)
 - a) Effekten af tokolytika er dog ikke eklatant (RR \approx 0,6; tabel 1).
- 2) Perinatal mortalitet: Det er ikke vist, at tokolytika bedrer den perinatale mortalitet signifikant (RR \approx 0,8). Det kan meget vel skyldes, at
 - a) de fleste projektdeltagere havde GA $>32^{+0}$, hvor det er vanskeligt at påvise forskelle på perinatale udkomme (9).
 - b) Mange af studierne er udført før rutinemæssig brug af Celeston®. Effekten af få dages forlængelse af graviditet kan derfor ikke forventes at være eklatant (9).

Tabel oversigt		
Tabel 1	β -mimetika	Side 5
Tabel 2	Atosiban	Side 6
Tabel 3	Atosiban administration	Side 7
Tabel 4	NSAID	Side 7
Tabel 5	Ca ⁺⁺ -blokkere	Side 8
Tabel 6	Nifedipin administration	Side 9
Tabel 7	Nitroglycerin	Side 10
Tabel 8	MgSO ₄	Side 10
Tabel 9	Kombinationsbehandling	Side 11
Tabel 10	Sekventiel behandling	Side 12
Tabel 11	β -mimetika til vedligeholdelsesbehandling	Side 13
Tabel 12	Ca ⁺⁺ -blokkere til vedligeholdelsesbehandling	Side 13
Tabel 13	MgSO ₄ til vedligeholdelsesbehandling	Side 14
Tabel 14	Vedligeholdelsesbehandling – litteratur	Side 14
Tabel 15	Ekstern vending	Side 15
Tabel 16	Hyperakut tokolyse	Side 16
Tabel 17	Tvillinger	Side 17

β -mimetika (farmakologi)

Guldstandard: β -mimetika beskrives først, da de stadig må anses for at udgøre den guldstandard, som de øvrige præparater holdes op imod, når det gælder effektivitet.

Præparater:

- Terbutalin (Bricanyl®).
- Ritodrine (Utopar®, forhandles ikke længere i Danmark).

Virkningsmekanisme:

- Markant β -2 agonisme:
Glat muskel relaxation (uterus, bronkier og kar), væskeretention, glykogenolyse.
- Svag beta-1 agonisme:
Takykardi, lipolyse.

Tokolyse

Godkendt på Sandbjerg mødet 2011

Side 4

Placentapassage

- Passerer placenta.

Bivirkninger

- Maternelle (10): Takykardi (>50 %), hypokaliæmi (50 %), kvalme (25 %), hyperglykæmi (35 %), åndenød (15 %), bryst smerter (10 %), EKG forandringer (5 %), hypotension (3 %), lungeødem (3 %) (11)
- Føtale: takykardi, øget cardiac output, redistribuering af blod, postnatal hypoglykæmi pga. hyperinsulisme.

Tabel 1

β-mimetika ved etablerede veer - litteraturgennemgang

Søgestrategi: intet anført			
Publikation	Farmaka	Outcome	Resultat
Cochrane; Anotajanonth 2004 (opdateret 2009) (9), N = 1320, 17 studier. PPRM ekskluderet.	<ul style="list-style-type: none"> • B-mimetika • Placebo 	<48 timer <7 dage Perinatal død	RR = 0,6 (95% CI 0,5 – 0,8) RR = 0,8 (95% CI 0,7 – 0,9) RR = 0,8 (95% CI 0,5 – 1,6) β-mimetika bedst
Metaanalyse; King 1988 (12); N = 890, 16 studier.	<ul style="list-style-type: none"> • B-mimetika • Placebo 	<48 timer <GA 37 ⁺⁰ Perinatal mortalitet	OR = 0,6 (p=0,003) OR = 0,7 (p=0,003) OR = 1,0 β-mimetika bedst
RCT; Canadian 1992(13); N 708, heraf 63 tvillingegravide	<ul style="list-style-type: none"> • Ritodrine (N=352) • Placebo (N=356) 	>48 timer >7 døgn Perinatal mortalitet Cerebral parese	79% vs. 65% (p<0,001) 62% vs. 53% (p>0,05) 6% vs. 6% 0,3% vs. 1,4% (p=0,09) Ritodrine bedst
Konklusion: <ul style="list-style-type: none"> • β-mimetika øger chancen for forlængelse af graviditet i 48 timer (Evidensgrad I) <ul style="list-style-type: none"> ○ Effekten er ikke eklatant (RR ≈ 0,6). 			
Anbefaling: <ul style="list-style-type: none"> • Man skal normalt ikke acceptere betydende bivirkninger ved tokolyse. • Ved GA<28⁺⁰ kan man dog acceptere flere bivirkninger. 			
Administration og dosering af terbutalin Sandbjerg 2007 har foreslået (3): <ul style="list-style-type: none"> • 1) Start 2,5 µg/min, 2) øges hvert 10. minut, 3) maksimalt 20µg/min (11, 14) De fleste anvender dog: <ul style="list-style-type: none"> • 1) Start 10 µg/min, 2) øges med 5µg/min hvert 10 min, 3) maksimum 25µg/min (15) Hvilket svarer til <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg Bricanyl® i 1000 ml isoton glukose (3), <ul style="list-style-type: none"> ○ 1) startdosis 20 dr/min = 60 ml/time; ○ 2) øges herefter 10 min med 10 dr/min = 30 ml/time, ○ 3) max dosis 50 dr/min = 150 ml/time. • Dosis reduceres eller behandling seponeres ved (3) <ul style="list-style-type: none"> ○ puls ≥ 130 ○ åndenød 			

Tokolyse

Godkendt på Sandbjerg mødet 2011

- symptomgivende hypotension
- uacceptable bivirkninger
- Kontraindikationer: mistanke om chorioamnionitis, abruptio placentae, intrauterin acidose (4).
- Forsigtighed ved: diabetes mellitus, hjertesygdom, thyreotoksikose (3).

Atosiban (farmakologi)

Præparater:

Tractocile®

Virkningsmekanisme:

Selektiv oxytocinantagonist, som binder sig kompetitivt til oxytocinreceptoren.

Placentapassage:

Kun begrænset (16)

Tabel 2			
Atosibans tokolytiske effekt - litteraturgennemgang			
Søgestrategi: intet anført			
Publikation	Farmaka	Outcome	Resultat
Cochrane; Papatsonis 2005(17), opdateret 2010; N = 651, 2 studier	<ul style="list-style-type: none"> ● Atosiban ● β-mimetika 	Perinatal død < 48 timer	Atosiban vs. β-mimetika RR 0,7 (95 % CI 0,2 – 1,8) RR 1,0 (95 % CI 0,7 – 1,4) Atosiban måske bedst
RCT 2001 (14); Worldwide study group, N 733	<ul style="list-style-type: none"> ● Atosiban ● β-mimetika 	> 48 timer > 7 dage	Atosiban vs. β-mimetika 88 % vs. 89 % 80 % vs. 78% Ingen forskel
RCT 2000; Romero (18); N = 501; ingen med PPRM	<ul style="list-style-type: none"> ● Atosiban ● Placebo 	>48 timer >7 dage	Atosiban vs. placebo 67 % vs. 56 % (p = 0,008)* 62 % vs. 49 % (p = 0,003) Atosiban bedst
		Perinatal død	2,1 % vs. 1,4 % (p>0,05) Placebo måske bedst **
		Subanalyse: 79 med GA <28 ⁺⁰ >48 timer >7 dage	58 % vs. 59 % (p >0.05) 51% vs. 59% (p >0.05) Ingen forskel
OBS: * Dårlig effekt af atosiban (>48 timer: 67 %) kan forklares ved, at mange modtog <i>rescue treatment</i> efter en time og blev kategoriseret som mislykket behandling. ** Høj perinatal mortalitet i atosiban-gruppen skyldes stort antal med GA<24 ⁺⁰ (7 af 10 perinatalt døde; SIC). Der er således tale om skæv randomisering mht. denne subanalyse.			

RCT 2007; Husslein (19); N = 585; 11 PPR0M, 126 flerfold	<ul style="list-style-type: none"> • Atosiban • Standard (β-mimetika; Ca^{++}-blokker, mm) 	> 48 timer	Atosiban vs. standard 78% vs. 57% (p < 0,001) Atosiban bedst
		Subanalyse: 192 med GA \leq 28 ⁺⁶ >48 timer	79 % vs. 46 % (p<0,001) Atosiban bedst
Konklusion: <ul style="list-style-type: none"> • Atosiban synes lidt mere effektivt end β-mimetika mht. at udskyde fødselstidspunktet i 48 timer • GA \leq 28⁺⁰ er atosiban formentligt mindst lige så effektivt som β-mimetika. 			
Anbefaling: <ul style="list-style-type: none"> • Atosiban bør være førstevalg ved alle gestationsaldrer grundet den gunstige bivirkningsprofil 			

Bivirkninger af atosiban(10)

Sjældne: hovedpine, kvalme (20)

Tabel 3

Atosiban administration (3)

• Bolus (7,5 mg/ml):	Tractocile® ampul	
• Mætning og vedligeholdelse (0,75 mg/ml):	10 ml Tractosile® (7,5 mg/ml) i 90 ml NaCl	
Bolus	0,9 ml over 1 minut (7,5 mg/ml)	6,75 mg
Mætningsinfusion	24 ml/time i 3 timer (0,75 mg/ml)	18 mg/time
Vedligeholdelse (0,75 mg/ml)	8 ml/time i op til 45 timer (0,75 mg/ml)	6 mg/time

COX inhibitorer (NSAID) (farmakologi)

Præparater

Indometacin (Confortid®). Bolus 50-100 mg. Vedligehold 25-50 mg x 4. Oralt eller rectalt.

Diclofenac (Diclon®)

Sulindac® (forhandles ikke i Danmark)

Virkningsmekanisme:

COX 1 i føtalt kardiovaskulært væv

COX 2 i fosterhinder og myometrium.

Placentapassage

Fosteres serum-indometacin koncentration er 50 % af moderens. Passagen af Sulindac® er mindre.

Bivirkninger:

- Føtale: præmatur lukning af ductus arteriosus, oligohydramnios, irreversibel nyreskade, NEC, periventrikulær leukomalaci (Indometacin og graviditet. Sandbjerg 2009)
- Maternelle: dyspepsi, kvalme, opkastning, blødningstendens, allergisk reaktion, hovedpine, svimmelhed.

Tabel 4

NSAID - litteraturgennemgang

Cochrane (21)	Farmaka	Udkomme
---------------	---------	---------

Tokolyse

Godkendt på Sandbjerg mødet 2011

Side 7

2 studier. N = 100	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID • β-mimetika 	< 48 timer < 7 dage	RR 0,3 (95 % CI 0,1 – 1,0) RR 0,9 (95 % CI 0,5 – 1,5) NSAID bedst
	<ul style="list-style-type: none"> • NSAID • Placebo 	< 48 timer < 7 dage	RR 0,2 (95 % CI 0,1 – 0,5) RR 0,5 (95 % CI 0,3 – 0,7) NSAID bedst
Konklusion: Indometacin synes mere effektivt end β -mimetika			
Anbefalinger	<ul style="list-style-type: none"> • < 34⁺⁰ uger: NSAID kan anvendes i 48-72 timer uden væsentlig frygt for føtale bivirkninger (7). 		

Calcium antagonist (farmakologi)

Præparater

- Nifedipin® (tablet): Adalat®, Hexadilat®; Nifedipin ”Alternova”®
- Nicardipine® (intravenøs)

Virkningsmekanisme:

- Hedder rettelig calcium kanal blokkere, men dansk slang er calciumblokkere.
- Blokerer influks af ekstracellulært calcium i glat muskulatur i kar, uterus, blære og tarm. Hjertet blokeres i mindre grad.

Placentapassage: Foster S-nifedipin \approx 77 % af maternel S-nifedipin (22)

Bivirkninger (3)

- Føtale:
 - Dyrestudier har givet mistanke om kompromitteret placenta-kredsløb. Dette er ikke genfundet hos kvinder.
 - Der er ikke påvist teratogen effekt.
- Maternelle(10):
 - Hyppige: flushing, hovedpine, utilpashed
 - Mindre hyppige: svimmelhed, uro, træthed, tremor, obstipation, diarré
 - Alvorlige: hypotension, takykardi, bradykardi, dyspnø, brystmerter. Pga. risiko for blodtyksfald skal man sikre, at patienten er velhydreret.
 - Svær hjertepåvirkning er beskrevet, hvis Nifedipin® og MgSO₄ gives samtidigt
 - Forsigtighed: maternel hypotension (10)
 - Kontraindikation: hjertesygdom og svær nyre- og leverlidelse.

Tabel 5

Calciumblokkere som tokolyse ved præterme veer - litteraturgennemgang

Søgestrategi: Cochrane samt PubMed med søgeordene calcium channel blocker or nifedipine AND tocolysis/preterm/pregnancy

Cochrane, King 2003(23); N = 1029, 12 studier.	<ul style="list-style-type: none"> • Ca-blokkere • β-mimetika (dog kontamineret med 	< 48 timer < 7 dage RDS	RR: 0,80 (95% CI 0,6 – 1,1) RR: 0,76 (95% CI 0,6 – 1,0) RR: 0,60 (95% CI 0,5-0,9)
--	--	-------------------------------	---

	andre tokolytika)	NEC	RR: 0,20 (95% CI 0,2 – 1,0) Kalciumblokker måske bedst
Konklusion: Ca ⁺⁺ -blokkere synes mere effektive end β-mimetika			
Anbefaling: Ca ⁺⁺ -blokkere er et godt alternativ til Atosiban, dog med flere bivirkninger			

Tabel 6

Administration af nifedipin

”Bolus”(15); medicin.dk	Tb. 10 mg hvert 20 min til effekt*	Maximalt x 4
	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorering: BT hvert 10 min; CTG de første par timer • Ved kraftigt BT fald med subjektive symp. eller påvirket CTG udskydes næste dosering • Sublingual administration kan give kraftigt BT fald og bør kun anvendes på tvingende indikation og efter anlæggelse af arteriekanyale. 	
Behandling i 48 timer	10 mg p.o. x 3 – 6 i døgnet* Kan øges til 20 mg p.o. x 3 – 6 i døgnet(15)	47 timer
Vedligeholdelse efter behandling	10 mg p.o. x 3, alternativt 30 mg depot tablet x 1	Den potentielt negative effekt på det placenterne kredsløb skal have in mente.
* Doseringen er modificeret i forhold til medicin.dk efter anbefaling af Ulla Bang, Anæstesiologisk afd. Aarhus Universitetshospital, Skejby		

NO-donor (farmakologi)

Præparater med hurtig virkning

- Nitrolingual® (Glycerylnitrat): sublingual spray. Virker efter ½-1 minut. Virkningsvarighed 10 – 30 min.
- Glytrin® (Glycerylnitrat): sublingual spray. Virker efter ½-1 minut. Virkningsvarighed 10 – 30 min.
- Amylnitrit er ikke markedsført i Danmark, men udleveringstilladelse kan gives mhp behandling af cyanidforgiftning.

Præparater med protraheret virkning

- Discotrine® (Glycerylnitrat) depotplaster (10 eller 15 mg/24 timer)

Virkningsmekanisme:

- NO aktiverer guanylcyclase
- NO aktiverer kalcium afhængige kalium kanaler
- Relakserer glat muskulatur i kar og myometrium
- Modvirker muligvis cervixmodning

Bivirkninger (10)

- Hyppige: hovedpine, let hypotension (24)
- Alvorlige: svær hypotension, som kan nødvendiggøre seponering, ses ikke helt sjældent

Tabel 7			
Transdermal administration af nitroglycerin ved præmature veer - litteraturgennemgang			
Søgestrategi: PubMed tocolysis AND nitroglycerine			
Reference	Farmaka	Outcome	Resultat
Cochrane; Duckitt 2002 (24), 5 studier, N=466	<ul style="list-style-type: none"> • NO-donor • Placebo 	>48 timer	OR 3,1 (95% CI 0,7 – 12) NO-donor bedst (ikke signifikant)
	<ul style="list-style-type: none"> • NO-donor • Andet tokolytikum 	>48 timer >7 dage	RR 1,4 (95% CI 0,5 – 4,4) RR 1,1 (95% CI 0,7 – 1,8) NO-donor bedst (ikke signifikant)
RCT; Bisits 2004 (25), N = 238	<ul style="list-style-type: none"> • Nitroglycerin • β-mimetika 	<48 timer <7 dage	RR 1,3 (95 % CI 0,9 – 1,9) RR 1,1 (95 % CI 0,9 – 1,5) 35 % i nitroglyceringruppen fik <i>rescue β-mimetika</i> efter 2 timer pga. fortsatte veer β -mimetika bedst
RCT; Smith 2007 (26, 27), N = 153	<ul style="list-style-type: none"> • Transdermal nitroglycerin • Placebo 	Neonatal død <48 timer < 28 ⁺⁰	RR: 0,3 (95 % CI 0,1 – 1,0) RR: 0,9 (95 % CI 0,5 – 1,6) RR: 0,5 (95 % CI 0,2 – 1,1) Nitroglycerin bedst
Konklusion: <ul style="list-style-type: none"> • Nitroglycerin plaster formentligt bedre en placebo. • Nitroglycerin plaster har dårligere effekt end β-mimetika. • Data inkonklusive 			
Anbefaling <ul style="list-style-type: none"> • Transdermal nitroglycerin kan ikke anbefales til tokolyse (24) 			

Magnesium som tokolytikum (farmakologi)

Virkningsmekanisme

- Stort set ukendt, men kompetitiv blokering af Ca^{++} influks synes væsentlig. Desuden stimulation af cAMP.

Bivirkninger

- Maternelle bivirkninger er relativt få(10): utilpashed, opkastning, flushing, synsforstyrrelser, sløret sensorium, dyspnø, lungeødem, respirationsdepression, myokardieiskæmi, hypotension, muskelsvaghed, paralyse, arefleksi.
- Føtale bivirkninger: Ved korttidsbehandling er der næppe bivirkninger. Langtidsbehandling kan forstyrre kalcium stofskiftet og medføre rachitis.

Tabel 8			
MgSO₄ (i.v.) til tokolyse ved præterme veer - litteraturgennemgang			
Søgestrategi: PubMed med søgeordene magnesium AND tocolysis			
Cochrane. Crowther	<ul style="list-style-type: none"> • MgSO₄ 	<48 timer	RR 0,85 (95% CI 0,6 – 1,3)

Tokolyse

Godkendt på Sandbjerg mødet 2011

Side 10

2002 (28); N > 2000; 23 studier.	• Placebo	Perinatal død Cerebral parese	RR 2,9 (95% CI 1,2 – 6,6; 2 cases) RR 0,14 (95% CI 0,01 – 2,6)
Konklusion: MgSO ₄ er ineffektivt som tokolytikum (28)			
Anbefaling: MgSO ₄ bør normalt ikke anvendes som tokolytikum.			

Kombination af flere tokolytika mhp synergistisk effekt

Hvad taler for kombinationsterapi og anvendelse af second line drug?

- Virkningsmekanismerne er forskellige.
- Teoretisk kan det derfor være indiceret at anvende kombinationsterapi for at opnå bedre effekt.

Hvad taler imod kombinationsterapi og til en hvis grad imod anvendelse af second line drug?

- For effektiv tokolyse kan maskere chorioamnionitis og abruptio placentae.
- Anvendelse af flere farmaka
 - udløser flere bivirkninger
 - besværliggør identifikation af det farmakon, der giver hvilken bivirkning.
 - giver risiko for uønsket interaktion

Tabel 9

Kombinationsbehandling - litteratur gennemgang

Søgestrategi: PubMed med søgeordene tocolysis eller tocolytic therapy og combination eller add-on eller adjunctive.

Inklusion	Farmaka	Bivirkninger	Graviditetsvarighed
Kohorte; Grignaffini 2007, 91 med GA < 33 ⁺⁰ , heraf 45 med utilfredsstillende effekt af atosiban eller ritodrin (29)	Atosiban + ketoprofen; N = 24	Ikke mistanke om bivirkninger pga. kombinationsbehandling	>48 timer: 85 % >7 dage: 60 %
	Ritodrin + ketoprofen; N = 21		>48 timer: 82 % >7 dage: 55 %
Kohorte; Ingemarsson 2005, 25 med GA < 26 ⁺⁰ (30), heraf 12 PPRM + veer	Atosiban + terbutalin + Sulindac (NSAID)	Ingen	>48 timer: 88% > 7 døgn: 32 %
Kohorte; Schelussner 2003, 50 med GA < 35 ⁺⁰ (31)	Nitroglycerin + MgSO ₄	Hovedpine 71%	
	Fenoterol + MgSO ₄	Palpitationer 82%	
Kohorte; Kosaka 1994, 751 med GA < 32 ⁺⁰ . Mean GA 30 ⁺² (32), 249 med PPRM + veer	Terbutalin + MgSO ₄	Kvalme 28% Trykken for bryst 22% Lungeødem 4%	> 48 timer: 87% (75% ved PPRM) >7 døgn: 74% (26% ved PPRM)
Observationelt; Ogburn 1995, N = 23 med ukendt GA (33)	Ritodrine + MgSO ₄ Terbutalin + MgSO ₄	22 % lungeødem	> 48 timer: 61 % >7 døgn: 30 %
Kohorte; Ferguson 1984, 41 med ukendt GA (RCT)(34)	Ritodrine	6 %	Brystsmerter + iskæmi (EKG)
	Ritodrine + MgSO ₄	46 %	

Kohorte; de Heus 2009, 1920 med GA < 34 ⁺⁰ (20)	Strategi	Alvorlige bivirkninger	
	1327 monoterapi	0,7 %	Oftest ved β -mimetika; Aldrig ved NSAID og atosiban
	298 second line drug	0,7 %	
	311 kombinationsterapi	1,6 %	

Konklusion:

- Der foreligger ikke gode studier, der belyser virkninger og bivirkninger ved kombinationsterapi.
- Kombinationsbehandling nok forbundet med flere bivirkninger, men næppe farligt.
- Alvorlige bivirkninger specielt lungeødem ses næsten udelukkende ved β -mimetika.
- Det er ikke belyst, om kombinationsterapi forlænger graviditeten mere end monoterapi
- Det er ikke belyst, om kombinationsterapi giver bedre føtalt udkomme end monoterapi

Anbefaling

- Ved GA < 28⁺⁰ kan kombinationsbehandling overvejes, hvis ikke monoterapi virker i løbet af et par timer.
- Kombinationsbehandling bør sædvanligvis ikke inkludere β -mimetika.
- Kombinationsbehandling kan bestå af atosiban + NSAID eller Ca^{++} -blokker.

Sekventiel behandling

Indikation

- Behandlingssvigt: hvornår vil der være indikation for at skifte tokolytikum (rescue tocolysis)?
- Bivirkninger: skal tokolytisen seponeres, eller er det rimeligt at forsøge med andet tokolytikum?

Baggrund

- Teoretisk kan det være indiceret at skifte til second line drug, hvis first line drug ikke virker eller er forbundet med uacceptable bivirkninger.

Tabel 10

Sekventiel behandling med tokolytika - litteraturgennemgang

Søgestrategi: PubMed med søgeordene tocolysis eller tocolytics eller tocolytic therapy og sequential eller first-line eller second-line

reference	Farmaka	
Igangværende RCT; www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00599898	<ul style="list-style-type: none"> • Nifedipin • Atosiban 	Cross-over mellem behandlingsgrupper ved manglende effekt af første tokolytikum. Ingen resultater publiceret
RCT 2001 (14); Worldwide study group, N 733	<ul style="list-style-type: none"> • Atosiban • β-mimetika 	Mulighed: Skift af tokolytikum ved manglende effekt (<i>rescue tocolysis</i>). 37 % i atosibangruppen og 47 % i β -mimetika gruppen (p=0,01)

Konklusion:

- Nogle RCT inkluderer *rescue tocolysis* anvendt af etiske grunde(18).
- Det er ikke sandsynliggjort, at nogle patienter reagerer bedre på det ene præparat, medens andre patienter reagerer bedre på andre præparater.

Anbefaling

- Utilstrækkelig effekt af det primært valgte tokolytikum efter ca. 2 timers behandling (tabel 10)
 - d) Ved GA \geq 28⁺⁰: skift til andet tokolytikum kan overvejes, men vil normalt ikke være indiceret.
 - e) Ved GA < 28⁺⁰: overvej tillæg af et eller flere tokolytika, dog ikke β -mimetika.
- Bivirkninger

f) Overvej andet tokolytikum

Vedligeholdelsesbehandling ud over 48 timer

Hvad taler for?

- Ved GA < 28⁺⁰ kan risikoen for ekstrem præmatur fødsel måske nedsættes.

Hvad taler imod?

- Det er ved GA < 34⁺⁰ vist, at tokolyse ud over 48 timer ikke er bedre end placebo.
- Risikoen for at maskere chorioamnionitis.
- Risiko for at maskere, inducere eller forværre abruptio placentae
- Risiko for vedvarende alvorlige bivirkninger.
- Risiko for at overse alvorlige CTG forandringer

Tabel 11

Peroral β -mimetika efter vellykket tokolyse - litteraturgennemgang

Metaanalyse; Macones 1996 (35); N = 151, 6 studier med vellykket i.v. behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Oral β-mimetika • Placebo 	Fornyset i.v. behandling <GA 37 ⁺⁰	OR 1,1 OR 1,1 Ingen effekt
RCT; Holleboom 1996 (36); N 95 med vellykket i.v. behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Ritodrine sustained release (80 mg x 3) • Placebo 	Fornyset i.v. behandling <GA 37 ⁺⁰	2% vs. 24% (p=0,003) 0% vs. 9% (P=0,04) Ritodrine bedst
Cochrane; Dodd 2006 (37), N = 380, 11 studier	<ul style="list-style-type: none"> • Oral β-mimetika • Placebo 	< 37 uger Neonatal indlæggelse	RR 1,1 (95% CI 0,9 – 1,3) RR 1,3 (95% CI 0,6 – 2,6) Placebo måske bedst

Konklusion:

- Rutinemæssig peroral β -mimetika efter vellykket tokolyse virker næppe.
- Ved kraftige plukkeveer efter vellykket i.v. tokolyse kan høj dosering af peroral β -mimetika måske have gunstig effekt.

Anbefaling:

- Peroral vedligeholdelse med β -mimetika kan ikke anbefales

Tabel 12

Calcium blokkere til vedligeholdelse efter vellykket primær tokolyse - litteraturgennemgang

Cochrane; Gaunekar 2004 (38); N = 74, 1 studie; efter vellykket MgSO ₄ tokolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Nifedipin • No treatment 	<37 ⁺⁰ <34 ⁺⁰	Nifedipin vs. no treatment RR: 1,0 (95 % CI 0,7 – 1,3) RR: 1,3 (95 % CI 0,6 – 2,8)
Problemstillingen ikke afklaret			

Tabel 13

MgSO₄ (oralt) til vedligeholdelse efter vellykket tokolyse - litteraturgennemgang

Søgestrategi: Pubmed med søgeordene magnesium AND tocolysis

Cochrane; Han 2010 (39); N 422, 3 studier.	MgSO ₄ Placebo	<37 ⁺⁰ uger	RR: 1,05 (95% CI 0,8 – 1,4)
	MgSO ₄ Andre tokolytika	<37 ⁺⁰ uger	RR: 0,99 95% CI 0,6 – 1,7)

Anbefaling: peroral MgSO₄ kan ikke anbefales til vedligeholdelse efter vellykket tokolyse

Table 14

Vedligeholdelsesbehandling > 48 timer - litteraturgennemgang

Søgestrategi: PubMed med søgeordene maintenance tocolysis eller - tocolytic therapy eller repeated do. eller add-on eller adjunctive.

Review; Thornton 2005 (40). 15 studier, moderat risk of bias. GA < 34 ⁺⁰	Betamimetika	Ineffektiv	
	MgSO ₄	Ineffektiv	
	Ca ⁺⁺ -blokker	Kan ikke afvises (underpowered)	
	Atosiban	Effektivt, men føtalt udkomme ukendt	
Cochrane; Papatsonis 2009 (41), N = 513	<ul style="list-style-type: none"> Atosiban Placebo 	<28 ⁺⁰ (N = 74) < 32 ⁺⁰ (N = 285) Perinatal død (N = 512)	RR: 0,75 (95 % CI 0,3 – 2,0) RR: 0,85 (95 % CI 0,5 – 1,6) RR: 0,77 (95 % CI 0,2 – 2,8) Atosiban måske bedst
Odense (NFOG 2008)	Atosiban	N=10; GA < 28 ⁺⁰	Ingen alvorlige bivirkninger

Anbefaling fra Indometacin guideline (7)

- < 27 - 28 uger: NSAID kan på tvingende indikation anvendes i flere uger.
- Konstriktion af ductus arteriosus bør vurderes ved UL-monitorering og AFI måles mindst en gang ugentligt.
- Ved sikker konstriktion af ductus arteriosus eller ved dybeste fostervandslomme < 1-3 cm, bør indometacin seponeres. I særlige tilfælde kan halvering af dosis overvejes.

Konklusion:

- Indikation for vedligeholdelsestokolyse er utilstrækkeligt belyst.
- Et review (40) konkluderer dog at atosiban og måske Ca⁺⁺-blokkere har nogen effekt

Anbefaling:

- Ved GA ≥ 28⁺⁰ kan vedligeholdelsesbehandling > 48 timer ikke anbefales
- Ved GA < 28⁺⁰ kan vedligeholdelsesbehandling > 48 timer overvejes, hvis symptomerne recidiverer efter vellykket tokolytisk behandling i 48 timer.
- Vedligeholdelsesbehandlingen kan bestå af atosiban eller Ca⁺⁺-blokker. NSAID anvendes kun på tvingende indikation.

Tokolyse ved udvendig vending af foster i sædepræsentation

Afgrænsning

- Mht. indikation og fosterovervågning ved udvendigvending henvises til oplæg til Sandbjerg 2003 – UL ekstern vending, hvor det med hensyn til tokolyse skrives: "Betamimetika. Administrationsmåde

synes at være utilstrækkeligt belyst." Det er uklart, om dette skal opfattes som en anbefaling af rutinemæssig brug af betamimetika.

- Vi skal i denne guideline kun belyse effekt og risici ved forskellige tokolytika.

Tabel 15

Tokolyse ved ekstern vending – litteraturgennemgang

Søgestrategi: ikke oplyst			
Reference	Farmaka	Succesrate	p-værdi
RCT; Collaris 2009, N = 90 (42)	<ul style="list-style-type: none"> • Oral nifedipin (N 44) • S.c. terbutalin (N 46) 	RR*: 0,7	P = 0,09 Terbutalin bedst
RCT; Burgos 2010, N = 236 (43)	<ul style="list-style-type: none"> • Ritodrine (N 236) • Atosiban 	NNT*: 9 NNT: 3	P<0.05 Ritodrine bedst
RCT; Tan 1989, N = 90 (44)	<ul style="list-style-type: none"> • Oral salbutamol • i.v. salbutamol • Kontrol 	47 % 50 % 47 %	p>0,05
RCT; El-Sayed 2004, N = 59 (45)	<ul style="list-style-type: none"> • Iv nitroglycerin • sc terbutalin 	23 % 55 %	P = 0,01 Terbutalin bedst
RCT; Nor Azlin 2005, N = 60 (46)	<ul style="list-style-type: none"> • Ritodrin • Kontrol 	Nulipara: 36% vs 13% Parae: 88% vs. 57%	P = 0,03 Ritodrine bedst
Cochrane, Hofmeyr 2004, 16 studier (47)	<ul style="list-style-type: none"> • β-mimetika (N = 617) • Placebo 	Mislykket versio	RR: 0,74 (95 % CI 0,6 – 0,9) β-mimetika bedre end placebo
	<ul style="list-style-type: none"> • Nitroglycerin (N = 156) • Placebo 	Mislykket versio	RR: 1,1 (95 % CI 0,8 – 1,4) Nitroglycerin ineffektivt
* NNT: number needed to treat; RR: relativ risiko			
Konklusion: <ul style="list-style-type: none"> • β-mimetika synes mest effektive. • Det er uklart, om β-mimetika skal anvendes rutinemæssigt, eller reserveres udvalgte tilfælde (f.eks. ved gentaget forsøg efter mislykket versio). (47) • ”i.m.” administration er ikke nævnt i medicin.dk, men anvendes af mange. • ”Langsom i.v.” er ikke defineret i medicin.dk, men Burgos 2010 infunderer over 30 min. (43). Der er næppe indikation for i.v. administration i forbindelse med udvendig vending. 			
Anbefaling: <ul style="list-style-type: none"> • Findes det indiceret at anvende tokolyse ved udvendig vending anbefales β-mimetika. • Administration: f.eks. Bricanyl® 0,25 - 0,5 mg s.c. eller i.m., 			

Hyperakut tokolyse ved obstetrisk komplikationer

Potentielle indikationer:

- Akut kejsersnit ved terminal CTG, navlesnorsfremfald, mislykket instrumentel forløsning
- Intern vending og fremtrækning af tvilling B (her anbefaler Sandbjerg 2010 – tvillinger nitroglycerin uden at redegøre nærmere for denne anbefaling)
- Besværlig forløsning af dybtstående hoved eller tværleje ved kejsersnit.
- Behandling af takysystoli/hyperstimulation mhp fortsat vaginal forløsning (orificium ikke fuldt dilateret eller fuldt dilateret).
- Fastsiddende sidstkommende hoved ved vaginal og abdominal forløsning

Tokolyse

Godkendt på Sandbjerg mødet 2011

Side 15

- Inversio uteri
- Zavanelli ved svær skulderdystoci

Afgrænsning

- Denne guideline forholder sig ikke indikationer for akut tokolyse, men vil belyse effekter og bivirkninger ved de mulige farmaka.

Farmakokinetik

- Meget hurtig effekt er af betydning i en del af disse situationer. Dette forhold indebærer ikke kun farmakologiske overvejelser, men og logistiske, idet præparatet skal være hurtigt tilgængeligt og administrationsformen hurtig.
- Anvendelse af præparater med lang halveringstid kan teoretisk øge risikoen for atonisk blødning efter den obstetriske procedure. Dette forhold betyder dog kun lidt i forhold til betydningen af hurtig og effektiv behandling.

Tabel 16

Hyperakut tokolyse - litteraturgennemgang

Søgestrategi:			
	Farmaka	Effekt mål	Resultat
RCT; Pullen 2007 (48) N = 110 med patologisk CTG	<ul style="list-style-type: none"> • Terbutalin • Nitroglycerin (iv) 	Vehyppighed efter 10 min. Takysystoli* efter 10 min Takysystoli (definition): >5 veer/10 min	Terbutalin vs. nitroglycerin 2,9 vs. 4,0 veer/10 min (p = 0,002) 2% vs. 19% (p = 0,003) Terbutalin bedst
Cochrane; (Kulier 2000 (49), 3 studier, 43 fødende med patologisk CTG	<ul style="list-style-type: none"> • β-mimetika • Placebo 	Fortsat patologisk CTG	RR 0,3 (95 % CI 0,1 – 0,6) Tokolyse bedre end placebo
Observationelt; O'Grady 2000 (50), N = 22 med obstetrisk behov for akut tokolyse	<ul style="list-style-type: none"> • Nitroglycerin i.v. 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisk tilfredsstillende uterus-relaksation • BT fald (mean \pm SD) • Efedrin-behov 	100% 13 \pm 18 mm Hg 27%
Review. de Heus 2008 (51); N = 145	β -mimetika (N \approx 106)	Fald i intrauterint tryk Fald i vehyppighed	➔ 55% ➔ 25% (~ 75% fald)
	Nitroglycerin (N \approx 12)	Fald i veaktivitet	➔ 100% (~ intet fald)
	Atosiban	Fald i veaktivitet Fald i intrauterint tryk	Hos 14 ud af 15 ➔ 54%*
* Dette fald var specielt hos oxytocin stimulerede. Det kunne næsten ikke vises ved spontane veer			
Administration af Bricanyl®			
<ul style="list-style-type: none"> • 0,5 mg (1ml) s.c. (Medicin.dk). • 0,25mg i.v. må anses for sikkert (48, 52). Medicin.dk anbefaler langsom administration, men redegør ikke for, hvorledes ordet langsomt skal tolkes. • 0,5 mg i.m. anvendes af mange afdelinger men nævnes ikke i medicin.dk. 			
Konklusion:			
<ul style="list-style-type: none"> • Betamimetika synes mest effektive • Der foreligger ikke gode undersøgelser af nitroglycerins effekt, men sammenholdt med resultaterne fra 			

udvendig vending (Tabel 15) synes det vanskeligt at forsætte brugen heraf, ved mindre logistiske forhold taler herfor (f.eks. manglende i.v. adgang).

Anbefaling:

- Bricanyl®
 - 0,5 mg (1ml) s.c., i.m
 - 0,25mg i.v.
- Nitroglycerin sublingualt (0,4 mg)
 - Kan anvendes undtagelsesvis, hvis ikke man kan etablere i.v. adgang til Bricanyl® injektion, og man ikke kan afvente effekten af i.m. Bricanyl®.

Tvillingegraviditet

Tabel 17

Tokolytika ved tvillingegraviditet - litteraturgennemgang

Søgestrategi: ikke anført

	Farmaka	Effekt mål	
Sub-analyse af 3 RCT 2001 (14); Worldwide study group, N 104 mødre	<ul style="list-style-type: none"> • Atosiban • β-mimetika 	>48 timer >7 døgn	Atosiban vs β -mimetika 75 % vs 93 % (p = 0.003) 61 % vs. 77 % (p = 0,07) β -mimetika bedst
Subanalyse af RCT. Husslein 2007 (19), N =126	<ul style="list-style-type: none"> • Atosiban • Standard (β-mimetika; Ca^{++}-blokker, mm) 	>48 timer	67% vs. 55% (p=0,30) Atosiban måske bedst

Konklusion:

- Hos tvillingegravide synes β -mimetika mere effektive end atosiban.
- Bivirkninger ved β -mimetika kan næppe opveje denne forskel i effektivitet.

Anbefaling:

- Tractosile anbefales som primært tokolytikum ved flerfoldsgraviditet.
- Ca^{++} -blokker eller NSAID synes ligeværdige andet-valg Undtagelsesvis kan β -mimetika anvendes..
-

References

1. Atke A, Hedegaard M, Kristensen J, Secher NJ, Wittrup G. Tokolyse ved præterme veer. DSOG - Sandbjerg Guidelines. 1999.
2. Atke A, Hedegaard M, Ledertough S, Wittrup G. Tokolyse ved præterme veer. DSOG - Sandbjerg Guidelines. 2003.
3. Atke A, Ekelund CK, Hedegaard M, Langhoff-Roos J, Lebech M, Svare J. Tokolyse ved præterme veer. DSOG - Sandbjerg Guidelines. 2007.

4. Ertberg P, Frederiksen-Møller B, Hein M, Helmig R, Løkkegaard E, Nørgaard LN, et al. Partus præmaturus imminens. DSOG - Sandbjerg Guidelines. 2010.
5. Andersen HJ, Frederiksen-Møller B, Hein M, Helmig R, Henriksen TB, Svare J, et al. PPRM - præterm primær vandafgang. DSOG - Sandbjerg Guidelines. 2009.
6. Rode L, Hauerberg L, Lykke JA, vanZwol U, Andersen H, Jørgensen JS, et al. Progesteron og præterm fødsel. DSOG - Sandbjerg Guidelines. 2010.
7. Hedegaard M, Leenskjold S, Pedersen LH, Lykke JA, Mohapeloa H, Shokouh-Amiri A, et al. Indometacin og graviditet. DSOG - Sandbjerg Guidelines. 2009.
8. Skajaa K, Hvidman L, Hedegaard M, weber T, Holmskov A, Zdravkovic M. Cerclage. DSOG - Sandbjerg Guidelines. 2004.
9. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4)(4):CD004352.
10. Vercauteren M, Palit S, Soetens F, Jacquemyn Y, Alahuhta S. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009 Jul;53(6):701-9.
11. Boyle JG. Beta-adrenergic agonists. *Clin Obstet Gynecol*. 1995 Dec;38(4):688-96.
12. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labour: An overview of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 Mar;95(3):211-22.
13. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. the canadian preterm labor investigators group. *N Engl J Med*. 1992 Jul 30;327(5):308-12.
14. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. the worldwide atosiban versus beta-agonists study group. *BJOG*. 2001 Feb;108(2):133-42.
15. Laohapojanart N, Soorapan S, Wacharaprechanont T, Ratanajamit C. Safety and efficacy of oral nifedipine versus terbutaline injection in preterm labor. *J Med Assoc Thai*. 2007 Nov;90(11):2461-9.
16. Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD, Holland ML. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Apr;172(4 Pt 1):1304-6.
17. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3)(3):CD004452.
18. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 May;182(5):1173-83.
19. Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *J Perinat Med*. 2007;35(4):305-13.
20. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: Prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Mar 5;338:b744.

21. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2)(2):CD001992.
22. Silberschmidt AL, Kuhn-Velten WN, Juon AM, Zimmermann R, von Mandach U. Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis. *BJOG.* 2008 Mar;115(4):480-5.
23. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1)(1):CD002255.
24. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3)(3):CD002860.
25. Bisits A, Madsen G, Knox M, Gill A, Smith R, Yeo G, et al. The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):683-90.
26. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R, Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jan;196(1):37.e1,37.e8.
27. Nassar AH, Usta IM. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Sep;197(3):325,6; author reply 326.
28. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4)(4):CD001060.
29. Grignaffini A, Soncini E, Ronzoni E, Lo Cane F, Anfuso S, Nardelli GB. Clinical practice evaluation of combination of atosiban, ritodrine and ketoprofen for inhibiting preterm labor. *Minerva Ginecol.* 2007 Oct;59(5):481-9.
30. Ingemarsson I. Tocolytic therapy and clinical experience. combination therapy. *BJOG.* 2005 Mar;112 Suppl 1:89-93.
31. Schleussner E, Moller A, Gross W, Kahler C, Moller U, Richter S, et al. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Jan 10;106(1):14-9.
32. Kosasa TS, Busse R, Wahl N, Hirata G, Nakayama RT, Hale RW. Long-term tocolysis with combined intravenous terbutaline and magnesium sulfate: A 10-year study of 1000 patients. *Obstet Gynecol.* 1994 Sep;84(3):369-73.
33. Ogburn PL, Jr, Hansen CA, Williams PP, Butler JC, Jr, Joseph MS, Julian TM. Magnesium sulfate and beta-mimetic dual-agent tocolysis in preterm labor after single-agent failure. *J Reprod Med.* 1985 Aug;30(8):583-7.
34. Ferguson JE, 2nd, Hensleigh PA, Kredenster D. Adjunctive use of magnesium sulfate with ritodrine for preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Jan 15;148(2):166-71.
35. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995 Feb;85(2):313-7.

36. Holleboom CA, Merkus JM, van Elferen LW, Keirse MJ. Double-blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996 Jul;103(7):702-5.
37. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1)(1):CD003927.
38. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3)(3):CD004071.
39. Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jul 7;(7)(7):CD000940.
40. Thornton JG. Maintenance tocolysis. *BJOG.* 2005 Mar;112 Suppl 1:118-21.
41. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1)(1):CD005938.
42. Collaris R, Tan PC. Oral nifedipine versus subcutaneous terbutaline tocolysis for external cephalic version: A double-blind randomised trial. *BJOG.* 2009 Jan;116(1):74,80; discussion 80-1.
43. Burgos J, Eguiguren N, Quintana E, Cobos P, Centeno Mdel M, Larrieta R, et al. Atosiban vs. ritodrine as a tocolytic in external cephalic version at term: A prospective cohort study. *J Perinat Med.* 2010;38(1):23-8.
44. Tan GW, Jen SW, Tan SL, Salmon YM. A prospective randomised controlled trial of external cephalic version comparing two methods of uterine tocolysis with a non-tocolysis group. *Singapore Med J.* 1989 Apr;30(2):155-8.
45. El-Sayed YY, Pullen K, Riley ET, Lyell D, Druzin ML, Cohen SE, et al. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and subcutaneous terbutaline for external cephalic version under tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Dec;191(6):2051-5.
46. Nor Azlin MI, Haliza H, Mahdy ZA, Anson I, Fahya MN, Jamil MA. Tocolysis in term breech external cephalic version. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005 Jan;88(1):5-8.
47. Hofmeyr GJ. Interventions to help external cephalic version for breech presentation at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1)(1):CD000184.
48. Pullen KM, Riley ET, Waller SA, Taylor L, Caughey AB, Druzin ML, et al. Randomized comparison of intravenous terbutaline vs nitroglycerin for acute intrapartum fetal resuscitation. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):414.e1,414.e6.
49. Kulier R, Hofmeyr GJ. Tocolytics for suspected intrapartum fetal distress. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2)(2):CD000035.
50. O'Grady JP, Parker RK, Patel SS. Nitroglycerin for rapid tocolysis: Development of a protocol and a literature review. *J Perinatol.* 2000 Jan-Feb;20(1):27-33.
51. de Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. Acute tocolysis for uterine activity reduction in term labor: A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2008 Jun;63(6):383,8; quiz 405.

52. Shekarloo A, Mendez-Bauer C, Cook V, Freese U. Terbutaline (intravenous bolus) for the treatment of acute intrapartum fetal distress. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Mar;160(3):615-8.