

INDUZIONE DEL TRAVAGLIO



CONSENSUS PAPER

A CURA
DELLA SIGO

Induzione del travaglio di parto con misoprostolo per via orale

Introduzione

L'**INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO (ITP)** è un intervento medico posto in essere al fine di interrompere l'evoluzione della gravidanza. L'obiettivo primario è riuscire ad ottenere un travaglio attivo. Si dovrebbe prendere in considerazione il ricorso a un'ITP soltanto qualora si ritenga che questo intervento comporti benefici materni e/o fetali evidentemente maggiori e rischi significativamente minori, rispetto all'attesa dell'insorgenza spontanea del travaglio di parto (1).

In Europa la percentuale media di induzioni varia tra il 6,8 e il 33% (2). La percentuale di pazienti sottoposte ad induzione di travaglio di parto varia ampiamente tra i diversi paesi nel mondo che registrano, generalmente, un aumento progressivo negli anni. L'incremento riguarda anche l'Italia dove in alcune realtà la percentuale di donne indotte supera ormai il 25% dei parti, con una media di 23,2% nel 2017 (3).

Esiste consenso sull'offerta dell'induzione del travaglio di parto almeno in tre circostanze specifiche:

- la gravidanza a termine e la prevenzione del post-termine
- la rottura delle membrane a termine (PROM)
- la morte endouterina fetale

Altre complicanze della gravidanza, pur non mostrando una chiara evidenza di beneficio, sono assurte a indicazioni relative all'induzione nella pratica clinica:

- ipertensione (gestazionale, preeclampsia, etc.)
- iposviluppo IUGR/SGA (Intra Uterine Growth Retardation/Small for gestational age)
- colestasi gravidica
- diabete

INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

CONSENSUS PAPER

A CURA
DELLA SIGO

Altre indicazioni sono più controverse: la richiesta materna, i motivi logistici o sociali, l'oligoamnios, il polidramnios, le patologie fetali che richiedono un parto programmato per un eventuale intervento e sono da discutere caso per caso con la donna e con l'equipe assistenziale.

Un travaglio indotto tende ad essere generalmente più lungo rispetto a un travaglio spontaneo e questo può avere un importante impatto psicologico sulla donna, in relazione alla modalità di induzione che le è stata offerta. La compliance della paziente e il modo in cui questa procedura è gestita in continuità di cura, in alternanza tra i diversi professionisti è fondamentale per condizionare il successo o l'insuccesso dell'induzione. Le principali tecniche per l'ITP sono gli interventi di tipo meccanico e l'applicazione di agenti farmacologici, quali le prostaglandine, che rimangono il metodo di induzione più diffuso. Il miglior metodo di somministrazione delle prostaglandine e la dose ottimale sono oggetto di continue ricerche e approfondimenti scientifici (4).

Il tempo trascorso prima del raggiungimento del travaglio di parto attivo è una variabile molto importante nel condizionare la soddisfazione della donna, l'analisi delle differenze tra 450 donne in travaglio spontaneo e 450 donne indotte (5), mostra che:

- **34,7% DELLE DONNE** se sottoposte a ITP non sono soddisfatte delle informazioni ricevute
- **27,2% SI ASPETTA** di partorire entro dodici ore dalla prima somministrazione dell'agente induttore
- **DOPO L'INDUZIONE** il 40% delle donne sostiene che, se dovessero necessitare nuovamente di induzione, la cosa più importante che cambierebbero è la velocità dell'induzione stessa
- **LE DONNE SOTTOPOSTE** a ITP sono globalmente meno soddisfatte dell'esperienza rispetto alle donne in travaglio spontaneo (percentuale di soddisfazione 70.4% vs. 79.5%).

Il misoprostolo

IL MISOPROSTOLO è un analogo sintetico della prostaglandina E1 è stato utilizzato inizialmente per la prevenzione e il trattamento delle ulcere gastriche, duodenali e per prevenire i danni alla mucosa gastrointestinale. È un farmaco economico, stabile a temperatura ambiente e disponibile in oltre 80 paesi del mondo, il che lo rende utile anche in contesti poveri di risorse (6). Per questo motivo l'Oms (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha incluso il misoprostolo nell'elenco dei farmaci essenziali (7) in ragione del suo favorevole profilo costo/benefici in ostetricia e poiché risponde ai criteri di efficacia, appropriatezza ed economicità. Il misoprostolo agisce sulla cervice uterina, facilitando la dilatazione cervicale e promuovendo al contempo le contrazioni uterine (8). La forza delle raccomandazioni e il livello delle evidenze riguardo l'utilizzo del misoprostolo sono supportati da un'ampia bibliografia (9-16), che ne dimostra l'efficacia e anche la superiorità, rispetto ad altri farmaci a base di PGE2. In particolare, rispetto alle altre classi di prostaglandine il misoprostolo mostra un'efficacia superiore relativamente a:

- **RIDUZIONE** della durata del tempo che trascorre tra l'induzione e il parto
- **MAGGIORE** probabilità di ottenere un parto vaginale entro le 24 ore
- **MAGGIOR** sicurezza in caso di PROM
- **MINOR** rischio di taglio cesareo



Il misoprostolo orale 200 mcg, regolato con determina AIFA del 18 novembre 2020, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 291 del 23 novembre 2020 e, con determina AIFA del 17 febbraio 2021 di rettifica, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 49 del 27 febbraio 2021, è stato inserito nuovamente nella lista dei farmaci rimborsati dal S.S.N. in base alla legge 648 con l'indicazione terapeutica: **"Induzione del travaglio di parto a termine"** (<https://www.aifa.gov.it/legge-648-96>).

Il dosaggio previsto è di 25 mcg di misoprostolo per os ogni due ore (come da rettifica AIFA), fino a un massimo di otto somministrazioni. Il dosaggio raccomandato si ottiene diluendo una compressa di 200 mcg in 200 ml di acqua e somministrando 25 ml di soluzione ogni due ore (come da rettifica AIFA), per un massimo di otto volte.

Ogni somministrazione deve essere preceduta da almeno trenta minuti di registrazione cardiocografica, per valutare la frequenza delle contrazioni uterine e lo stato di benessere fetale. La registrazione dovrà continuare per un'ora dopo la somministrazione. Si deve tener conto che l'effetto del farmaco si manifesta circa 10 minuti dopo l'assunzione. Il misoprostolo è attualmente disponibile per uso ginecologico solo per via orale. **La letteratura scientifica suggerisce** che la somministrazione per via orale di misoprostolo a basso dosaggio, rispetto alla via vaginale, comporta un minor rischio di taglio cesareo e minor incidenza di tachisistolia.

Misoprostolo 25 mcg: "ANGUSTA®"

NEL GENNAIO 2021 è stata autorizzata in Italia l'immissione in commercio di un preparato in compresse da 25 mcg ("ANGUSTA®"). Il preparato è pertanto disponibile al dosaggio consigliato e non è necessaria nessuna preparazione ulteriore per la somministrazione alle donne in gravidanza. La dose massima somministrata di induzione non deve superare i 200 mcg nelle 24 ore (otto compresse al massimo nelle 24 ore). La posologia indicata in scheda tecnica è 25 mcg ogni 2 ore o 50 mcg ogni 4 ore.



Sulla base della letteratura è ipotizzabile che il 70% delle donne partorisca entro 48 ore

Protocollo di induzione del travaglio di parto con misoprostolo 25 mcg

SULLA BASE DELL'ESPERIENZA scandinava è ipotizzabile proporre (20) la somministrazione per os, di 1 cp da 25 mcg ogni 2 ore per sei somministrazioni durante la prima giornata. La somministrazione può essere ripetuta, in caso di assenza di attività contrattile, il giorno successivo per un massimo di otto dosi, e in caso di ulteriore insuccesso, nell'eventuale terza giornata al massimo altre tre dosi. Sulla base della letteratura è ipotizzabile che il 70% delle pazienti partorisca entro 48 ore, in rapporto alla scarsità di studi relativi alla durata ed a posologie diverse di trattamento, si ritiene corretto prevedere che ogni centro possa adottare protocolli che differiscano in numero di compresse assunte quotidianamente, durata complessiva della induzione ed eventuali sospensioni in corso di trattamento. Rispetto a dosaggi maggiori (50 mcg) per via orale, l'induzione con misoprostolo a basso dosaggio (25 mcg) sembra associata ad esiti ostetrici favorevoli in termini di probabilità di parto vaginale. È ancora da definire la reale incidenza di parto operativo, che in alcuni lavori appare aumentata con il basso dosaggio verso l'alto dosaggio (21).



Ogni somministrazione deve essere preceduta da almeno trenta minuti di registrazione cardiotocografica, per valutare la frequenza delle contrazioni uterine e lo stato di benessere fetale

Raccomandazioni in caso di induzione del travaglio di parto con misoprostolo compresse da 25 mcg

L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO dovrebbe essere offerta alle donne solo se supportata da evidenze scientifiche che indichino che il beneficio di anticipare l'inizio del travaglio supera i rischi che comporta l'induzione del travaglio stesso, compresi i potenziali rischi di prematurità o post-termine.

L'INDICAZIONE ALL'INDUZIONE, eccezion fatta per le tre indicazioni comunemente accettate: la gravidanza a termine e la prevenzione del post-termine, la rottura delle membrane a termine, la morte endouterina fetale, deve essere discussa collegialmente e coordinata all'interno dell'attività di reparto.

LA DISCUSSIONE CON LA DONNA prima dell'induzione dovrebbe includere l'analisi dei normali processi assistenziali del travaglio, dei benefici e dei potenziali problemi dell'induzione, compreso il metodo ottimale da utilizzare durante l'induzione e il tempo medio necessario affinché si instauri il travaglio e il parto.

PRIMA DELL'INDUZIONE la donna dovrebbe firmare un consenso informato, in cui è edotta della possibilità di non rispondere al ciclo completo di induzione con misoprostolo. In questo caso è possibile prospettare alla donna sia un ulteriore tentativo di induzione, con altro prodotto farmacologico o dispositivo meccanico, sia sottoporla a taglio cesareo per rifiuto del proseguimento dell'induzione, che è indicazione differente dal fallimento dell'induzione. Fallimento dell'induzione si ha quando: "non si riesca a raggiungere una fase attiva del travaglio (Attività contrattile efficace e regolare, 2-4 contrazioni ogni 10 min con collo raccorciato almeno dell'80% e con progressiva dilatazione oltre i 4-5 cm.) dopo almeno 12 ore di infusione ossitocica e membrane rotte (spontaneamente o con l'amniorexi)" (1).

IL MISOPROSTOLO può essere considerato la prima scelta terapeutica di tipo farmacologico in caso di necessità di ITP, nelle donne che hanno compiuto la 37 +0 settimana di gestazione, in cui lo score di Bishop sia < 7, in assenza di controindicazioni assolute.

INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

CONSENSUS PAPER

A CURA
DELLA SIGO

Controindicazioni assolute all'utilizzo del misoprostolo per l'ITP

- **IPERSENSIBILITÀ** al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati
- **TRAVAGLIO** in atto
- **CONTEMPORANEA** somministrazione di farmaci ossitocici e/o altri agenti per l'induzione del travaglio
- **PRESENZA** di cicatrici uterine derivanti da precedenti interventi chirurgici
- **MALFORMAZIONI** uterine che sconsigliano un parto per via vaginale
- **PLACENTA** previa nella gravidanza in corso
- **PRESENTAZIONE** anomala del feto
- **PAZIENTI** con insufficienza renale (GFR <15 ml/min/1,73 m²).
- **L'INDUZIONE** con misoprostolo deve essere eseguita, anche nelle gravidanze a basso rischio, in ambiente ospedaliero, con la paziente sottoposta a regime di ricovero.

Modalità

- **LA PRIMA DOSE** di misoprostolo (25 mcg) deve essere somministrata dopo aver sottoposto la paziente a un normale NST (Non Stress Test) che risulti reattivo (22). La somministrazione può essere ripetuta ogni due ore, fino a un massimo di sei dosi per il protocollo scandinavo e di otto dosi secondo la scheda tecnica, durante la prima giornata di induzione, durante la seconda giornata di induzione le pazienti potranno assumere al massimo otto dosi, sia per il protocollo scandinavo che per la scheda tecnica, mentre l'eventuale terza giornata prevede la somministrazione di sole tre dosi, in ossequio al protocollo scandinavo.
- **DURANTE LA SOMMINISTRAZIONE** del farmaco, tra una somministrazione e la successiva, deve sempre essere valutata manualmente la risposta contrattile del visceri uterino. La somministrazione non deve essere "automatica", ma preceduta dalla valutazione dell'eventuale condizione di travaglio in atto, anche in forma latente, condizione che controindica una nuova somministrazione del farmaco.
- **DOPO LA SOMMINISTRAZIONE** della prima dose è opportuna l'esecuzione di un NST per almeno 60 minuti. Il successivo controllo strumentale del benessere fetale e dell'attività contrattile uterina sarà effettuato sulla base dell'esperienza e dei protocolli condivisi in ogni singolo centro.
- **SE DOPO LA SOMMINISTRAZIONE** di misoprostolo si decide di somministrare ossitocina è bene attendere almeno quattro ore prima di cominciare la perfusione ossitocica.
- **L'OSPEDALE DOVE SI ESEGUE** l'induzione deve poter garantire l'effettuazione tempestiva di un cesareo d'urgenza in caso di necessità.
- **SI RACCOMANDA** prudenza ed estrema attenzione nelle multipare con tre o più parti vaginali pregressi e in caso di gravidanza gemellare.

Per saperne di più

1. SIGO, AOGOI, AGUI; Fondazione Confalonieri Ragonese, Induzione al travaglio di parto, raccomandazioni. <http://www.aogoi.it/opencms/pdf/INDUZIONE-AL-TRAVAGLIO-DI-PARTO.pdf>. Aggiornata nel 2020.
2. Anna Maria Marconi. Recent advances in the induction of labor. Version 1. F1000Res. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1829.
3. Cedap2017. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_o.jsp?lingua=italiano&id=927
4. Zarko Alfirevic, Edna Keeney, Therese Dowswell, Nicky J Welton, Nancy Medley, Sofia Dias, Leanne V Jones, Gillian Gyte, and Deborah M Caldwell. Z. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technology Assessment, No. 20.65. 2016
5. Ashalatha Shetty, Rhona Burt, Pat Rice, Allan Templeton. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labor: a questionnaire based study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005 Nov 1;123(1):56-61 doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.03.004
6. Tang J et al. WHO Recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. Int J Gynecol Obstet 2013, 121: 186-9
7. WHO Model list of essential medicines. 16th list, March 2009 (Unedited version – 30 April 2009)
8. Mahdi Amini, Margareta Reis, Dag Wide-Svensson A Relative bioavailability study of two misoprostol formulations following a single oral or sublingual administration. Front Pharmacol 2020 Feb 12;11:50.
9. Bolla D et al. Misoprostol vaginal insert versus misoprostol vaginal tablets for the induction of labour: a cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2018;18(1):149.
10. Hokkila E et al. The efficacy of misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol in the induction of labor of nulliparous women: a randomized national multicenter trial. Acta Obstet Gynecol Scand 2019;98(8):1032-9.
11. ACOG. Induction of labor. Practice Bulletin No. 107. Obstet Gynecol. 2009; 114:386-97.
12. WHO Recommendations for Induction of labour, 2011.
13. Alfirevic Z et al.. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2006;19 (2):1338.
14. Wing DA, et al. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2011;117(3):533-41.
15. Souza AS, et al. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. BJOG. 2008;115 (11):1340-9.
16. Alfirevic Z et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2015 Feb 5;350:h217. doi: 10.1136/bmj.h217. PMID: 25656228; PMCID: PMC4353287.
17. Nota AIFA 27 ottobre 2014. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/misoprostolo_25.11.2014.pdf
18. Handal-Orefice et al. Oral or Vaginal Misoprostol for Labor Induction and Cesarean Delivery Risk, Obstetrics & Gynecology: July 2019 - Volume 134 - Issue 1 - p 10-16 doi: 10.1097/AOG.0000000000003274
19. Eriksson A et al. Induction of labour in nulliparous women- quick or slow: a cohort study comparing slow-release vaginal insert with low-dose misoprostol oral tablets. BMC Pregnancy Childbirth. 2020 Feb 7;20(1):79. doi: 10.1186/s12884-020-2770-0. PMID: 32033600; PMCID: PMC7006088.
20. Helmgig Rb et al. An audit of oral administration of ANGUSTA® (misoprostol) 25 µg for induction of labor in 976 consecutive women with a singleton pregnancy in a university hospital in Denmark. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Oct;99(10):1396-1402. doi: 10.1111/aogs.13876. Epub 2020 May 19. PMID: 32311758.
21. Bendix JM et al. Induction of labor with high- or low-dosage oral misoprostol-A Danish descriptive retrospective cohort study 2015-16. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020 Feb;99(2):222-230. doi: 10.1111/aogs.13739. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31557305.
22. SIGO, AOGOI, AGUI; Fondazione Confalonieri Ragonese, Monitoraggio cardiocotografico in travaglio, 6 giugno 2018.