

Induzione del travaglio di parto: confronto di efficacia tra due formulazioni di prostaglandine

L. BURNELLI, F. SANTARELLI, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, G. AFFRONTI, G.C. DI RENZO

RIASSUNTO: Induzione del travaglio di parto: confronto di efficacia tra due formulazioni di prostaglandine.

L. BURNELLI, F. SANTARELLI, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, G. AFFRONTI, G.C. DI RENZO

L'induzione del travaglio è definita come un intervento che ha lo scopo di provocare artificialmente le contrazioni uterine, volte a determinare la progressiva dilatazione e scomparsa della cervice e quindi il parto per via vaginale. L'induzione del travaglio è indicata nei casi in cui i rischi per la madre e/o per il feto superano i possibili benefici di una continuazione della gravidanza. Nel presente studio si è voluto focalizzare l'attenzione sull'utilizzo delle prostaglandine (dinoprostone) nell'induzione del travaglio di parto, confrontando l'efficacia delle formulazioni in gel intracervicale (Prepil®) con quella del dispositivo vaginale (Propess®), con l'obiettivo di individuare la modalità di induzione più indicata nei singoli casi al fine di incrementare la percentuale dei parti eutocici. Su 473 pazienti valutate sono stati considerati l'epoca gestazionale, la parità, la maturazione cervicale (mediante Bishop score), le motivazioni dell'induzione, l'outcome ostetrico e neonatale. È stata posta inoltre l'attenzione su alcuni sottogruppi di pazienti, in particolare i casi di gravidanza post-termine, PROM, taglio cesareo per valutare eventuali correlazioni tra il metodo di induzione, le modalità del parto, il Bishop score, l'outcome neonatale. I risultati permettono di affermare che gli esiti positivi delle induzioni con prostaglandine sintetiche superano gli esiti negativi; il Bishop score rappresenta l'elemento essenziale per predire l'esito dell'induzione; l'induzione con prostaglandine è sicura anche in pazienti con PROM; la multiparità permette di ottenere migliori risultati; un Bishop score <6 al momento dell'induzione con dispositivo vaginale non compromette l'esito positivo della stessa.

SUMMARY: Induction of labor: comparison of effectiveness between two formulations of prostaglandins.

L. BURNELLI, F. SANTARELLI, E. RIBIANI, L. CRUCIANI, G. AFFRONTI, G.C. DI RENZO

Induction of labor is defined as the artificial beginning of uterine contractions before its spontaneous onset, directed to determine the progressive dilatation and effacement of the cervix in order to promote vaginal delivery. It is indicated when the risk of continuing pregnancy outweighs the benefits for the mother and the fetus. The goal of the present study is to evaluate the use of dinoprostone in the induction of labor, in particular to compare the effectiveness among two formulations of prostaglandins: intracervical gel (Prepil®) and intravaginal insert (Propess®), with the objective to establish the most suitable method of induction in the single case with the purpose of increasing the percentage of vaginal delivery. From a group of 473 patients, the gestational age, parity, cervical ripening (by Bishop score), induction indications, obstetric and neonatal outcome have been assessed. In particular, women with PROM, post-term pregnancy and caesarean section were studied to evaluate possible correlations between method of induction, Bishop score and obstetric and neonatal outcome. The results confirm that the positive outcome of induction with dinoprostone outweighs its negative outcome; that the most important variable to predict induction outcome is the Bishop score; that induction of labor with dinoprostone is safe also in patients with PROM; that multiparous obtain best results and that induction with vaginal insert is successful also with a Bishop score <6.

KEY WORDS: Induzione del travaglio di parto - Dinoprostone - Gel intracervicale - Dispositivo vaginale - Maturazione cervicale - Punteggio di Bishop - Parto spontaneo - Taglio cesareo - Outcome neonatale.
Induction of labor - Dinoprostone - Intracervical gel - Intravaginal insert - Cervical ripening - Bishop score - Vaginal delivery - Caesarean section - Neonatal outcome.

L'induzione del travaglio è definita come l'inizio artificiale delle contrazioni uterine prima della loro insorgenza spontanea, volte a determinare la pro-

gressiva dilatazione e scomparsa della cervice allo scopo di promuovere il parto per via vaginale (Xenakis et al., 1997).

Bishop (1964) descrisse per primo la correlazione tra la presenza di una cervice favorevole ed il conseguente parto per via vaginale. Successivamente fu dimostrato che la presenza di una cervice matura era strettamente correlata al successo del parto per via va-

ginale (Rayburn, 1989).

Vari studi hanno confermato che l'induzione del travaglio nel caso di cervice matura conduce al successo del parto vaginale nell'80-98% dei casi (Xenakis et al., 1997; Polinow e Broekhuizen, 1996; Zanini et al., 1999; Turner et al., 1987).

I metodi più utilizzati per ottenere la maturazione cervicale sono rappresentati da prostaglandine, amniorexi ed ossitocina (RCOG, 2001; ACOG, 1995).

L'induzione del travaglio è indicata nei casi in cui i rischi per la madre e/o per il feto superano i possibili benefici di una continuazione della gravidanza.

Il successo dell'induzione del travaglio dipende in gran parte dalle condizioni della cervice, infatti l'immatùrità del collo dell'utero può causare alti tassi di insuccesso dell'induzione stessa e l'insorgenza di complicanze quali un travaglio prolungato e difficoltoso, con frequente insorgenza di distress fetale; alta incidenza di ricorso al taglio cesareo; complicanze materno-fetali.

Per questo motivo nel corso degli anni sono state sviluppate diverse tecniche volte a determinare la maturazione della cervice, con conseguente miglioramento della prognosi del parto, sia per la madre, sia per il feto. Queste tecniche consistono nell'applicazione endocervicale o endovaginale di prostaglandine e rappresentano quella che viene definita pre-induzione. Nel corso di questa discussione il termine induzione verrà utilizzato in riferimento anche al processo di pre-induzione.

Altri fattori intervengono nel determinare la possibilità di successo dell'induzione del travaglio, i più importanti sono l'età della donna, la sua parità, l'anamnesi ostetrica, le condizioni del feto, e non ultimo il metodo di induzione scelto.

Le principali indicazioni all'induzione del travaglio di parto sono rappresentate da:

- patologie materne, associate o meno alla gravidanza: ipertensione gestazionale, diabete mellito, malattie renali, malattie polmonari croniche;

- gravidanza oltre il termine;
- problemi fetali quali ritardo di crescita intra-uterino, isoimmunizzazione da fattore Rh, morte fetale;
- rottura prematura delle membrane, oligoidramnios;
- corioamnionite;
- considerazioni logistiche: probabilità di un travaglio veloce, distanza dall'ospedale.

La gravidanza oltre il termine risulta essere l'indicazione più frequente: a seguito di numerosi studi compiuti negli ultimi anni l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynaecologists*) ed il RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*) raccomandano di effettuare l'induzione del travaglio di parto nel corso della 42^a settimana di gestazione, in particolare nell'intervallo di tempo che va da 41 settimane + 4 giorni e 42 settimane + 0 giorni. Si è visto infatti che i rischi legati al proseguimento della gravidanza oltre il limite di 41 settimane + 3 giorni superano i benefici, in particolare aumenta il rischio di distress fetale e morte endouterina fetale (MEF), conseguente al deficit delle attività metaboliche e della funzione respiratoria della placenta, di oligoidramnios, di macrosomia fetale associata a distocia di spalla. Risulta evidente che, per quanto appena riportato, la corretta datazione della gravidanza riveste un ruolo fondamentale nel decidere la data più favorevole per l'induzione del travaglio di parto. Per questo è estremamente importante una valutazione ecografica accurata, già prima della 20^a settimana di gestazione. La rottura prematura delle membrane (PROM) al di fuori del travaglio rappresenta un'altra importante indicazione all'induzione al fine di ridurre il rischio di infezione materna e fetale nei casi in cui il travaglio di parto non inizi spontaneamente entro 24 ore dalla PROM. Le principali controindicazioni all'induzione sono rappresentate da:

- placenta previa;
- presentazioni anomale del feto;
- prolasso del cordone ombelicale;

TABELLA 1 - DATI DEMOGRAFICI DELLE PAZIENTI.

Popolazione	Gel intracervicale n=144	Dispositivo vaginale n=329
Epoca gestazionale*	40.5 ± 1.29	40 ± 1.7
gravidanza post termine*	41.3 ± 0.65	41.3 ± 0,60
altre indicazioni*	39 ± 1.28	38.8 ± 1.43
Punteggio di Bishop*	4.12 ± 2.51	3.6 ± 2.42
Parità*	0.34 ± 0.49	0.37 ± 0.59
nullipare	95/144 (66%)	223/329 (67.8%)
multipare	49/144 (34%)	106/329 (32.2%)

* I dati sono espressi come media ± deviazione standard

TABELLA 2 - INDICAZIONI ALL'INDUZIONE.

Popolazione	Gel intracervicale n=144	Dispositivo vaginale n=329
Gravidanza post termine	87/144 (60.4%)	156/329 (47.4%)
Altre indicazioni [#]	57/144 (39.6%)	173/329 (52.6%)

[#]Oligoidramnios, ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, IUGR, macrosomia fetale

- precedenti isterotomie (TC, miomectomia laparoscopica e laparotomica);
- infezioni genitali in atto (HSV, HPV, ecc).

È inoltre necessario valutare attentamente ogni singolo caso e la situazione clinica della paziente per evidenziare eventuali condizioni che possono controindicarne l'induzione.

Per indurre la maturazione della cervice, e quindi il travaglio, i metodi si dividono in meccanici ed ormonali, ed il loro utilizzo varia in base alle condizioni della cervice al momento in cui si renda necessaria l'induzione.

Per valutare le condizioni della cervice si utilizza più spesso il *Bishop score*, il quale prende in considerazione: dilatazione della cervice, scomparsa della cervice, consistenza della cervice, posizione della cervice, e posizione del feto sopra le spine ischiatiche.

Nel caso in cui la cervice sia giudicata non favorevole, cioè con un *Bishop score* ≤ 5 , mentre in passato venivano utilizzati più spesso dilatatori meccanici quali laminarie (su feto morto), cateteri di Foley, cateteri a palloncino, che venivano inseriti nel canale cervicale per simulare una manipolazione fisica e stimolare la cervice, con la possibilità di creare traumi cervicali e predisporre all'insorgenza di infezioni, in questi ultimi anni si sono imposti agenti farmacologici rappresentati da:

- Estrogeni (estradiolo in gel): ad oggi non è stata dimostrata la validità dell'induzione con alte dosi di estrogeni, al tempo stesso non sono state evidenziate complicanze importanti nel loro utilizzo.
- Deidroepiandrosterone solfato (DHEAS): som-

ministrato per via endovenosa viene convertito ad estrogeno a livello dell'unità fetoplacentare; il suo utilizzo come induttore della maturazione cervicale non ha dato risultati incoraggianti.

- Relaxina: sono disponibili preparati in gel da posizionare in vagina o nel canale cervicale, ma il loro valore clinico non è dimostrato.
- Antiprogesterinici (mifepristone per os): utilizzati due giorni prima dell'induzione chirurgica ha dimostrato una significativa influenza sulla maturazione cervicale, ma risulta ad oggi ancora poco utilizzato.
- Prostaglandine (PgE2: dinoprostone (Prepidil® e Propess®); PgE1 sintetica: misoprostolo, su feto morto): possono essere applicate a livello endovaginale, a livello endocervicale o nello spazio extra-amniotico, fra la parete del sacco amniocoriale e la parete uterina. Le prostaglandine sono risultate efficaci nell'incrementare le probabilità di successo al primo tentativo di induzione, ridurre l'intervallo di tempo tra l'induzione ed il parto, ridurre la dose di ossitocina da somministrare per ottenere o mantenere le contrazioni. Nel caso dell'applicazione endovaginale il rischio è quello di dover ricorrere a somministrazioni ripetute per ottenere l'effetto desiderato a causa della maggiore dispersione; l'applicazione endocervicale e l'applicazione extra-amniotica, possibili solo se il collo è pervio anche se conservato, sono associate al rischio di determinare la rottura delle membrane amniocoriali o un'iperstimolazione uterina a seguito della penetrazione del gel nello spazio

TABELLA 3 - OUTCOME OSTETRICO.

Popolazione	Gel intracervicale n=144	Dispositivo vaginale n=329
Parto spontaneo	99/144 (68.7%)	227/329 (68.9%)
gravanza post termine	55/144 (38.2%)	103/329 (31.3%)
altre indicazioni	44/144 (30.5%)	124/329 (37.6%)
Taglio cesareo	45/144 (31.3%)	102/329 (31%)
gravanza post termine	32/144 (22.2%)	53/329 (16.1%)
altre indicazioni	13/144 (9%)	49/329 (14.9%)

extra-amniotico.
- Ossitocina (infusione endovenosa), può essere usata ma con alte probabilità di insuccesso se non preceduta da maturazione della cervice.

Nel caso in cui la cervice sia moderatamente favorevole (*Bishop score* tra 6 e 8) si predilige l'utilizzo di:

- Ossitocina (infusione ev).
- Prostaglandine, con applicazione endovaginale, seguita a distanza di alcune ore da amniorexi.

Nel caso di una cervice favorevole (*Bishop score* > 8) i metodi meccanici sono preferiti:

- Scollamento delle membrane e manipolazione della cervice associata ad amniorexi.

- Rottura chirurgica delle membrane (amniorexi): da praticare dopo che la parte presentata fetale si trova ben adattata nello scavo pelvico poiché le possibili complicanze sono rappresentate da: prolasso del funicolo, distacco di placenta, discinesie da massivo deflusso di liquido amniotico all'esterno (per questo è importante far defluire lentamente il liquido amniotico, soprattutto se vi è poliamnios, e seguire l'adattamento della testa fetale).

Le principali complicanze che possono verificarsi a seguito dell'induzione del travaglio di parto sono:

- Mancata risposta all'induzione: si delinea quando la cervice di una nullipara dopo 8 ore, e di una pluripara dopo 4 ore dalla stimolazione, non si dilata oltre i 3 cm, nel caso di induzione farmacologica; nel caso di amniorexi invece si parla di mancata risposta quando, entro 24 ore il parto non è stato espletato.

- Complicanze settiche: sono temibili soprattutto dopo la rottura delle membrane; il limite per l'espletamento del parto è fissato in questo caso a 24 ore dall'avvenuta rottura per scongiurare il rischio di infezione fetale, difficilmente evitabile nonostante l'utilizzo di elevate dosi di antibiotici (che proteggono efficacemente la madre, ma non il feto).

- Distress fetale: può insorgere a seguito dell'insor-

genza di discinesie, ipercinesie, ipertono uterino, insufficienza placentare; riveste quindi importanza fondamentale l'assiduo monitoraggio mediante cardiocografia della frequenza cardiaca fetale, e rilevamento intermittente del BCF ogni 15 minuti e successiva registrazione.

- Prolasso del funicolo: in genere conseguenza dell'amniorexi praticata in condizioni di mancato impegno della parte presentata a livello dello stretto superiore della pelvi.

- Complicanze placentari: il rischio di distacco intempestivo di placenta è prevalentemente legato alla pratica dell'amniorexi e/o all'insorgenza di discinesia uterina.

- Ipertono uterino fino a rottura d'utero (più spesso nella sede di una pregressa cicatrice isterotomica): l'insorgenza di ipercinesia (>5 contrazioni/10 min per almeno 20 min) ed ipertono uterino sono dovute in genere all'iper-reattività dell'utero alla dose standard di prostaglandine oppure alla somministrazione di una dose eccessiva di ossitocina; le possibili conseguenze sono rappresentate da alterazioni del tracciato cardiocografico (diminuzione della variabilità della FCF, decelerazioni persistenti, bradicardia, tachicardia). Il trattamento dell'iperstimolazione uterina, associato ad un tracciato non rassicurante prevede la riduzione della dose di ossitocina, il posizionamento della donna su di un fianco, la somministrazione di ossigeno e l'eventuale somministrazione di farmaci tocolitici (atosiban in bolo).

- Ipotonia uterina: determina un'importante emorragia nel post-partum, per lo più in pazienti indotte con ossitocina.

- Iperbilirubinemia neonatale: può insorgere in seguito all'induzione con ossitocina, non si verifica in genere nel caso di utilizzo di prostaglandine.

- Intossicazione idrica (iposodiemia): evenienza ormai rara, è dovuta all'effetto antidiuretico dell'ossitocina e degli analgesici eventualmente sommini-

TABELLA 4 - MOTIVAZIONI DEL TAGLIO CESAREO.

Popolazione	Gel intracervicale n=45	Dispositivo vaginale n=102
Motivazioni del taglio cesareo		
distocia dinamica	2/45 (4.4%)	7/102 (6.8%)
distocia meccanica	7/45 (15.5%)	17/102 (16.6%)
mancato imp. della PP	2/45 (4.4%)	9/102 (8.8%)
alterazioni del CTG	12/45 (26.6%)	28/102 (27.4%)
altro*	3/45 (6.6%)	7/102 (6.8%)
Mancata risposta all'induzione	19/45 (42.2%)	34/102 (33.3%)

*Distocia funicolare, distacco intempestivo di placenta, tocofobia, chetoacidosi, liquido amniotico fortemente tinto

strati; i sintomi sono legati alla ritenzione idrica ed al conseguente squilibrio idroelettrolitico: astenia, confusione mentale, crampi, convulsioni, sonnolenza fino al coma.

- Embolia da liquido amniotico: è molto rara, può verificarsi al momento della rottura delle membrane o dopo, è favorita dall'ipercinesia uterina e dalla multiparità.

Nel presente studio si è voluta focalizzare l'attenzione sull'utilizzo delle prostaglandine (dinoprostone) nell'induzione del travaglio di parto, in particolare confrontando l'efficacia delle formulazioni in gel intracervicale (Prepidil®) con quella del dispositivo vaginale (Propess®) con l'obiettivo di individuare la modalità di induzione più indicata nei singoli casi al fine di incrementare la percentuale dei parti eutocici.

Si è inoltre posta l'attenzione sulle induzioni eseguite per gravidanza post-termine confrontandole con quelle eseguite per altre indicazioni e sulle PROM, al fine di valutare l'efficacia delle diverse formulazioni di prostaglandine utilizzate, le modalità del parto e l'outcome neonatale.

È stata analizzata infine la sottoclasse di pazienti sottoposte a TC, per evidenziare una eventuale correlazione tra *Bishop score*, ripetizione della somministrazione e modalità del parto.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio osservazionale nel quale sono state incluse tutte le pazienti che hanno subito l'induzione farmacologica del travaglio di parto mediante prostaglandine (473 pazienti), ricoverate presso le SS.CC. di Ostetricia e Ginecologia del Policlinico Universitario di Perugia dall'1 gennaio 2003 al 31 dicembre 2004. Sono state incluse nello studio, in particolare, le pazienti con una gravidanza singola, il cui feto era in presentazione cefalica, ad un'epoca gestazionale superiore a 23 settimane (limite per la definizione di vitalità del feto); inoltre sono state escluse le pazienti con un precedente taglio cesareo in anamnesi.

Ogni cartella clinica è stata ricavata in modo progressivo, dalla prima all'ultima disponibile per ogni

anno, al fine di eliminare l'errore di selezione che avrebbe potuto pregiudicare i risultati finali.

Le formulazioni di dinoprostone utilizzate per l'induzione del travaglio di parto sono state: gel intracervicale (Prepidil® 0,5 mg) e dispositivo vaginale (Propess® 10 mg) a rilascio graduale.

Tutte le pazienti sono state indotte sulla base della loro pertinenza alle indicazioni e della valutazione dello stato di maturazione cervicale (punteggio di Bishop). In ogni caso è stato valutato il benessere fetale mediante cardiocografia per circa 30 minuti, prima e subito dopo l'applicazione delle prostaglandine; nei casi ad alto rischio per il feto, come ad esempio in presenza di ritardo di crescita intrauterina (IUGR) o di diabete, si è ricorsi ad un monitoraggio fetale continuo.

I tempi di somministrazione dei farmaci sono stati definiti secondo le relative indicazioni terapeutiche: in caso di mancata modificazione della cervice dopo applicazione del gel intracervicale si è proceduto con due dosi successive ad intervallo di 6 ore, nel caso di dispositivo vaginale con una seconda dose a distanza di 24 ore dalla prima. Nel caso in cui, dopo ulteriori due applicazioni di gel intracervicale il giorno successivo all'iniziale dose, oppure a distanza di 24 ore dalla seconda applicazione del dispositivo vaginale, non si fossero evidenziate modificazioni della cervice si delineava la condizione di mancata risposta all'induzione, nel qual caso la situazione della paziente veniva rivalutata per decidere se reiterare l'applicazione delle prostaglandine oppure ricorrere al taglio cesareo.

Quando la frequenza cardiaca fetale era rassicurante, il fallimento dell'induzione non veniva diagnosticato prima della fase attiva del travaglio (dilatazione cervicale di 4 cm ed appianamento del 90%, oppure dilatazione di 5 cm, indipendentemente dall'appianamento della cervice), prima della rottura delle membrane e prima di 12 ore dalla somministrazione di ossitocina (Rouse et al., 2000; Xenakis et al., 1997).

Per ogni paziente sono stati raccolti i dati relativi al tipo di formulazione utilizzata per l'induzione, in base alla parità ed al punteggio di Bishop, valutandone l'outcome e l'eventuale necessità di ripetizione della somministrazione.

TABELLA 5 - OUTCOME NEONATALE.

Popolazione	Gel intracervicale n=144	Dispositivo vaginale n=329
Peso gr*	3404 ± 454,4	3355 ± 496,3
Punteggio di Apgar 1 min*	8,76 ± 1,07	8,76 ± 0,78
Punteggio di Apgar 5 min*	9,72 ± 0,94	9,82 ± 0,39

*I dati sono espressi come media ± deviazione standard

Sono state studiate anche le pazienti che presentavano, al momento dell'induzione, la rottura prematura delle membrane da oltre 24 ore: anche in questo caso sono state prese in considerazione la formulazione di prostaglandine utilizzata, il punteggio di Bishop, la modalità del parto e l'outcome neonatale.

Infine si è voluto studiare l'incidenza della mancata risposta all'induzione nelle pazienti alle quali era stato applicato il dispositivo vaginale.

L'analisi dei dati è stata effettuata utilizzando il test del chi quadrato; la correlazione tra le variabili è stata analizzata secondo un modello di regressione logistica multipla.

Risultati

Nell'intervallo di tempo considerato sono state sottoposte ad induzione farmacologica del travaglio di parto mediante prostaglandine 473 pazienti.

Il dispositivo vaginale (Propess®) è stato applicato a 329 pazienti (69,6% del campione), 223 delle quali primigravide e 106 pluripare. Il gel intracervicale (Prepidil®) è stato somministrato a 144 donne (30,4% del campione), 95 delle quali primigravide e 49 pluripare. Non è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in riferimento alla scelta del farmaco secondo la parità (Tab. 1).

L'epoca gestazionale delle pazienti sottoposte ad induzione con gel intracervicale è risultata compresa tra le 35 settimane e le 42+4 settimane con una media pari a 40,5 settimane e una deviazione standard pari a 1,29; per le pazienti indotte con il dispositivo vaginale tra le 33+3 settimane e le 42+4 settimane con una media di 40 e una deviazione standard pari a 1,7.

In relazione al punteggio di Bishop le pazienti sono state suddivise ponendo come cut-off un valore pari a 6. Le pazienti che avevano, al momento dell'indu-

zione un valore >6, quindi una cervice giudicata favorevole alla stimolazione del travaglio di parto sono state 69 (14,6% del totale); di queste nel 63,8% dei casi è stato usato il dispositivo vaginale, nel restante 36,2% gel intracervicale. La percentuale di tagli cesarei in questo gruppo è stata complessivamente del 20%; l'utilizzo di gel intracervicale o dispositivo vaginale non risultava influenzare la percentuale d'insuccesso dell'induzione. Le pazienti con cervice sfavorevole al momento dell'induzione (Bishop ≤6) sono state 404 (85,4% del totale): il 70% sono state indotte utilizzando il dispositivo vaginale, il 30% gel intracervicale. Gli esiti d'insuccesso per parto vaginale e quindi l'incidenza del taglio cesareo in questo gruppo di pazienti è risultato pari al 30% dei casi, senza differenza in relazione al tipo di metodica d'induzione. Le pazienti per le quali è stato reso necessario ripetere l'applicazione delle prostaglandine, sia gel che dispositivo, sono state complessivamente 117 (24,7% del totale), in particolare 48 gestanti (41%) avevano ripetuto l'applicazione del dispositivo vaginale (a 24 ore dalla prima dose) con una percentuale di successi del 66,6% (32 parti spontanei vs 16 tagli cesarei); 69 pazienti (59% della totalità) avevano ripetuto l'applicazione del gel intracervicale con una percentuale di successi del 62% (43 parti spontanei vs 26 tagli cesarei).

Le motivazioni all'induzione sono state: la gravidanza post-termine nel 51,4% dei casi, le patologie ostetriche o le patologie non connesse alla gravidanza nel 48,6% dei casi. Nei casi in cui la motivazione all'induzione è stata rappresentata da una patologia ostetrica o da altre patologie, a 173 pazienti è stato applicato il dispositivo vaginale (75% dei casi), a 57 pazienti (25% dei casi) il gel intracervicale. Il parto si è concluso per via vaginale nel 72% dei casi, nel 28% dei casi si è ricorsi al taglio cesareo (Tab. 2).

In riferimento alle indicazioni all'induzione sono state analizzate in modo specifico le pazienti indotte per gravidanze post-termine e per rottura prematura

TABELLA 6 - CONFRONTO NULLIPARE - MULTIPARE.

Popolazione	Nullipare n=318	Multipare n=155
Punteggio di Bishop		
<6	263 (82,7%)	142 (91,6%)
>6	55 (17,3%)	15 (8,4%)
Modalità parto		
PS	190 (59,7%)	134 (86,4%)
PO	8 (2,6%)	4 (2,6%)
TC	120 (37,7%)	17 (11%)
Apgar score <7 al primo min	1 (0,3%)	0

TABELLA 7 - ROTTURA PREMATURA DELLE MEMBRANE (PROM).

Popolazione	Gel intracervicale n=18	Dispositivo vaginale n=69
Punteggio di Bishop $\leq 6^*$	3.3 \pm 1.83	3 \pm 1.86
parto spontaneo	12/18 (66.6%)	47/69 (68.1%)
taglio cesareo	3/18 (16.7%)	15/69 (21.7%)
Punteggio di Bishop $>6^*$	8.04 \pm 1.09	7.8 \pm 1.09
parto spontaneo	3/18 (16.7%)	5/69 (7.3%)
taglio cesareo	0/18	2/69 (2.9%)

* I dati sono espressi come media \pm deviazione standard

delle membrane (PROM).

Tra le pazienti indotte per gravidanza post-termine il dispositivo vaginale è stato utilizzato in 156 pazienti (64% dei casi), il gel intracervicale in 87 (36%). Prescindendo dalla formulazione di prostaglandine utilizzata, il 65% dei casi ha partorito per via vaginale, nel restante 35% dei casi invece si è ricorsi al taglio cesareo; l'outcome neonatale complessivo delle pazienti post-termine è stato buono, cioè il punteggio di Apgar è risultato ≥ 8 già al primo minuto nel 94% dei casi.

L'outcome ostetrico nella totalità della popolazione studiata ha evidenziato che la percentuale significativa di successi, ovvero di parti spontanei (68,9%), rispetto ai tagli cesarei (31%) è equamente distribuita in entrambe le formulazioni utilizzate: 68,7% di parti spontanei vs 31,2% tagli cesarei nelle pazienti indotte con gel intracervicale; 68,9% di parti spontanei vs 31% tagli cesarei in quelle stimolate con il dispositivo vaginale (Tab. 3). Tra le stimolazioni esitate in taglio cesareo sono riportati i 10 casi (6,8%) di ipertonia uterina.

Le motivazioni al taglio cesareo (Tab. 4) sono state la mancata risposta all'induzione (36% dei tagli cesarei), distocie dinamiche (6,1%), distocie meccaniche (16,3%), mancato impegno della parte presentata (7,4%), alterazioni del tracciato cardiocografico (27,2%).

Tra le diverse motivazioni del fallimento dell'induzione sono state analizzate nello specifico le pazienti con mancata risposta all'induzione che hanno avuto esito in taglio cesareo.

Queste pazienti sono state 53 (11% del totale), di cui 34 (64%) indotte con dispositivo vaginale e 19 (36%) con gel intracervicale; solo nel 10% dei casi si è trattato di pluripare (4 casi nel primo gruppo, 2 nel secondo), e soltanto una paziente di queste presentava un Bishop >6 al momento dell'induzione.

È stata riscontrata inoltre un'associazione significativa tra le variabili "punteggio di Bishop" e "ripetizione della somministrazione" (sia di gel intracervicale, sia del dispositivo vaginale) rispetto agli esiti in

taglio cesareo (punteggio di Bishop: OR 0,91; 95% CI 0,84-0,99; ripetizione dell'applicazione: OR 1,57; 95% CI 1,004-2,46).

L'outcome neonatale (Tab. 5) è stato nell'intera popolazione positivo sia nelle pazienti indotte con gel intracervicale (media del peso: 3404 gr, DS 454,44; media del punteggio di Apgar al primo minuto: 8,76 DS 1,07; media del punteggio di Apgar al quinto minuto: 9,72, DS 0,94) sia in quelle indotte con dispositivo vaginale (media del peso: 3355 gr, DS 496,33; media del punteggio di Apgar al primo minuto: 8,76, DS 0,78; media del punteggio di Apgar al quinto minuto: 9,82, DS 0,39).

Analizzando la popolazione studiata in base alla parità, indipendentemente dalla modalità di induzione utilizzata (Tab. 6), si può vedere che nei due terzi dei casi (318 gestanti, 67% del campione) si trattava di nullipare, mentre solo il 33% delle pazienti aveva portato a termine almeno una gravidanza in precedenza. In entrambi i gruppi si evidenziava una netta preponderanza delle pazienti con punteggio di Bishop ≤ 6 , quindi con cervice sfavorevole (82,7% delle nullipare, 91,6% delle pluripare); nonostante ciò, ad ulteriore conferma dell'efficacia delle prostaglandine, nella maggior parte dei casi l'induzione è esitata in un parto spontaneo (60% circa nelle nullipare e 86% circa nelle pluripare). Un solo neonato presentava un Apgar score <7 al primo minuto.

Tra le pazienti che presentavano rottura prematura delle membrane il 79% dei casi è stato indotto (dopo 48 ore dalla PROM) applicando il dispositivo vaginale, il 21% con gel intracervicale. L'11,5% delle pazienti presentava un punteggio di Bishop >6 , mentre l'88,5% aveva un *Bishop score* ≤ 6 (Tab. 7).

L'esito dell'induzione in queste pazienti è stato del 77% in parto spontaneo e del 23% in taglio cesareo, indipendentemente dalla modalità di induzione e dalle caratteristiche della cervice (*Bishop score*), che non modificavano tali percentuali di successo o di insuccesso. Nella quasi totalità dei casi d'induzione per PROM i neonati presentavano un punteggio di Apgar ≥ 8 già al primo minuto.

Discussione

Le indagini nella popolazione studiata hanno evidenziato un numero significativo di esiti positivi rispetto agli esiti negativi delle induzioni con prostaglandine di sintesi.

Entrambi i gruppi analizzati, suddivisi secondo la diversa modalità d'induzione (gel intracervicale dispositivo vaginale), mostrano omogeneità nei risultati ottenuti; si nota in entrambi una maggior percentuale di induzioni per gravidanza post-termine rispetto alle altre motivazioni (60,4% nelle pazienti indotte con gel intracervicale; 47,4% nei casi di utilizzo del dispositivo vaginale).

Il confronto tra l'efficacia del gel intracervicale e del dispositivo vaginale nell'intera popolazione e nelle pazienti con gravidanza post-termine e PROM in particolare, non ha evidenziato differenze significative; entrambi hanno portato, per la maggior parte, al parto spontaneo. Va però sottolineato che il dispositivo intravaginale è stato molto più frequentemente applicato a gestanti con Bishop sfavorevole.

La variabile "punteggio di Bishop" in base alla quale sono state eseguite tutte le altre indagini riguardo il successo dell'induzione, l'outcome ostetrico, l'outcome neonatale si è dimostrata elemento essenziale nella predizione dell'esito dell'induzione; le induzioni eseguite con un punteggio di Bishop >6 riducono l'incidenza dei tagli cesarei.

L'efficacia dell'induzione invece si è vista diminuire proporzionalmente al numero delle ripetizioni.

Premettendo che non vi è unanime consenso all'utilizzo delle prostaglandine nell'induzione del tra-

vaglio di parto nelle pazienti con rottura prematura delle membrane, vista comunque la necessità di espletare il parto una volta superate le 48 ore dalla PROM per l'elevato rischio di infezione sia materna sia fetale si è deciso di utilizzare comunque i farmaci oggetto di questo studio nelle 87 gestanti in cui si è verificata la rottura delle membrane fuori travaglio, in presenza di un *Bishop score* sfavorevole. I successi ottenuti e la mancanza di complicanze, seppure su un campione piuttosto ristretto, ci permettono di affermare che l'utilizzo delle prostaglandine è sicuro anche nelle gestanti con PROM.

L'utilizzo del dispositivo vaginale nelle pazienti con rottura prematura delle membrane al momento dell'induzione e con cervice sfavorevole (Bishop ≤6) ha evidenziato una notevole percentuale di parti spontanei decretando l'efficacia del farmaco e la sua sicurezza confermata da una bassa percentuale di complicanze (ipertonica uterina: 2%).

I maggiori successi nell'utilizzo delle prostaglandine si hanno nelle pazienti multipare, confermati dall'elevata percentuale di parti spontanei (86,4%). Nelle nullipare infatti la differenza tra parti spontanei (59,7%) e tagli cesarei e parti operativi (37,7% e 2,6% rispettivamente) non è così netta come per le multipare.

Si può concludere che l'utilizzo del dispositivo vaginale nelle pazienti con cervice più sfavorevole permette di ottenere gli stessi risultati positivi avuti nelle pazienti con cervice più favorevole indotte con il gel intracervicale; con la differenza che con il primo si può intervenire anticipatamente non alterando la probabilità di incorrere in taglio cesareo (31,2% con gel intracervicale vs 31% con dispositivo vaginale).

Bibliografia

1. FERRARI A.G., FRIGERIO L.G.: *Manuale di Ostetricia e Ginecologia*. Mac Graw-Hill, 2004.
2. PESCIOTTO G., DE CECCO L., PECORARI D., RAGNI R.: *Manuale di Ginecologia e Ostetricia*. Società Editrice Universo, 2001.
3. BATTISTA CANDIANI G., DANESIO V., GASTALDI A.: *Ostetricia principi di diagnosi e terapia*. Masson, 1992.
4. BISHOP E.H.: *Pelvic scoring for elective induction*. *Obstetrics and Gynecology*, 24:266-268, 1964.
5. RAMSEY P.S., HARRIS D.Y., OGBURN P.L., JR, HEISE R.H., MAGTIBAY P.M., RAMIN K.D.: *Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents*. *Am J Obstet Gynecol*, 188:560-5, 2003.
6. VOLLEBREGT A., van't HOF, EXALTO N.: *Prepidil® compared to Propess® for cervical ripening*. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 104:116-119, 2002.
7. CALDER A.A., MacKENZIE I.Z.: *Review of propess-a controlled release dinoprostone (prostaglandin E2) pessary*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 17, Supplement 2, S53-S67, 1997.
8. JAMES D.K., STEER P.J., WEINER C.P., GONIK B.: *High Risk Pregnancy. Management Options*. W.B. Saunders Company Ltd, 1994.
9. KURJAK A.: *Textbook of Perinatal Medicine*. The Parthenon Publishing Group, 1998.
10. DI RENZO G.C. DE DOMENICO P., IACOBELLI P.,

- CHIANTERA A.: *Management della minaccia di parto pretermine*. Ginecologia e Ostetricia (G.C. Di Renzo ed.) Verduci, p1197-1206, Roma 2005.
11. A.C.O.G. Technical Bulletin 157, 1991.
 12. ULMSTEN U., WINGERUP L., BELFRAGE P., EKMAN G., WINQVIST N.: *Intracervical application of prostaglandin gel for induction of term labor*. *Obstetrics and Gynecology*, 59: 336-339, 1982.
 13. MacKENZIE I.Z., EMBREY M.P.: *Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E₂ gel*. *British Medical Journal*, 2:1381-1384, 1977.
 14. EMBREY M.P., GRAHAM N.B., MCNEILL M.E.: *Induction of labour with a sustained release of prostaglandin E₂ vaginal pessary*. *British Medical Journal*, 281:901-902, 1980.
 15. SHEPHERD J.H. BENNET M., LAURENCE D., MOORE F., SIMS C.D.: *Prostaglandin vaginal suppositories: A simple and safe approach to the induction of labour*. *Obstetrics and Gynecology*, 58:596-600, 1981.
 16. BRINSDEN P.R.S.: *Post partum haemorrhages after induced and spontaneous labour*. *Med. J*, ii: 855-856, 1978.
 17. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS: *Induction of labour*. Evidence based Clinical Guideline, n. 9; first published June 2001.
 18. RAYBURN W.F.: *Clinical experience with a controlled release, PGE₂ intravaginal insert in the use USA*. Oklahoma. BJOG, Ottobre 1997.
 19. KEIRSE MJNC.: *Prostaglandins in preinduction cervical ripening: meta-analysis of worldwide clinical experience*. *J Reprod Med*, 8: 78-82, 1993.
 20. TROFATTER K.F.: *Endocervical prostaglandins E₂ gel preinduction cervical ripening: clinical trials results*. *J Reprod Med*, 8: 78-82, 1993.
 21. LYNDRUP J.: *Prostaglandins and induction of labor*. *Eur. J. Obstet Gynecol Reprod. Biol*, 64:1-2, 1996.
 22. MACKENZIE I.Z.: *The unripe cervix and its management for labour induction*. *Ann Acad Med*, 22: 151-157, 1993.
 23. JAMES D.K., STEER P.J., WEINER C.P., GONIK B.: *High Risk Pregnancy, Management Options*. W.B. Saunders Company ltd, 1994.
 24. CROWLEY L.: *Intervention for preventing or improving the outcomes of delivery at or beyond term*. The Cochrane Library, 2001.
 25. MILLERA.W.F., MACK D.S.: *Induction by extra-amniotic prostaglandins*. *Journal of Obstetrics and Gynecology of the British Commonwealth*, 81: 706-708, 1974.
 26. WINGERGROUP L., ANDERSSON K-E, ULMSTEN U.: *Ripening of the cervix and induction of labour in patients at term by single intracervical application of prostaglandin E₂ in viscous gel*. *Acta Ostetricia et Ginecologia Scandinava* 84: 11-14 (suppl.), 1979.
 27. ULMSTEN U., WINGERUP L., BELFRAGE P., EKMAN G., WINQVIST N.: *Intracervical application of prostaglandin gel for induction of term labor*. *Obstetrics and Gynecology*, 59: 336-339, 1982.
 28. MacKENZIE I.Z., EMBREY M.P.: *Cervical ripening with intravaginal prostaglandin E₂ gel*. *British Medical Journal*, 2:1381-1384, 1977.
 29. EMBREY M. P., GRAHAM N. B., MCNEILL M.E.: *Induction of labour with a sustained release of prostaglandin E₂ vaginal pessary*. *British Medical Journal*, 281: 901-902, 1980.
 30. BRINSDEN P.R.S.: *Post partum haemorrhages after induced and spontaneous labour*. *Med. J*, ii: 855-856, 1978.
 31. ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS: *Induction of labour*. Evidence based Clinical Guideline, n. 9; first published June 2001.
 32. RAYBURN W.F.: *Clinical experience with a controlled-release, PGE₂ intravaginal insert in the use USA*. Oklahoma. Pubblicato sul BJOG Ottobre 1997.
 33. KEIRSE MJNC.: *Prostaglandins in preinduction cervical ripening: meta-analysis of worldwide clinical experience*. *Reprod Med*, 8: 78-82, 1993.
 34. WITTER F.R., ROCCO L.E., JOHNSON T.R.B.: *A randomized trial of prostaglandin E₂ in a controlled-release vaginal pessary for cervical ripening at term*. *Am. J. Obstet Gynecol*, 166: 830-834, 1992.
 35. WITTER F.R., MERCER B.M. FOR THE PROSTAGLANDIN E₂ INSERT STUDY GROUP: *Improved intravaginal a controlled-release prostaglandin E₂ insert for cervical ripening at term*. *J. Matern Fetal Med*, 5:64-69, 1996.
 36. EXPERT REPORT ON THE CLINICAL DOCUMENTATION: *Propess®*, dinoprostone 10mg pessary. 1995.