

La pre-induzione del travaglio di parto nella gravidanza > 41^a settimana. Impiego di una preparazione di dinoprostone a lento rilascio

G. LO DICO, P. FASULLO, D. BAGARELLA, P.V. BARRECA*, A.M. LUCIDO, A. POLLINA

RIASSUNTO: La pre-induzione del travaglio di parto nella gravidanza > 41^a settimana. Impiego di una preparazione di dinoprostone a lento rilascio.

G. LO DICO, P. FASULLO, D. BAGARELLA, P.V. BARRECA, A.M. LUCIDO, A. POLLINA

Obiettivo: gli Autori hanno valutato la sicurezza e l'efficacia del dinoprostone a rilascio continuo e costante, 10 mg in 12 ore, nell'indurre il ripening cervix e/o l'inizio del travaglio.

Materiali e metodi: lo studio è stato condotto su un gruppo di 78 gravide con epoca gestazionale > 41 settimane con o senza oligoidramnios suddivise in 2 gruppi in base all'indice di Bishop. Il I gruppo (indice di Bishop ≤ 4) è costituito da 51 casi, pari al 65,3%, di cui 38 sono primigravide e 13 sono pluripare. Il II gruppo (indice di Bishop ≥ 5 e ≤ 7) è costituito da 27 casi pari al 34,7%, di cui 20 sono primigravide e 7 sono pluripare. Il dispositivo contenente il dinoprostone è stato inserito nel fornice vaginale posteriore. È stato eseguito il monitoraggio continuo della F.C.F e della contrattilità uterina nelle prime 2 ore e poi ad intervalli frequenti e regolari. Il dispositivo è stato rimosso prima delle 12 ore nelle seguenti condizioni: maturazione completa della cervice uterina, inizio del travaglio, rottura delle membrane, distress fetale, contrazioni uterine ipertoniche, effetti secondari sistemici della PGE2. È stato rimosso dopo 12 ore in caso di indice di Bishop invariato, ed è stato applicato un nuovo dispositivo dopo 12 ore. L'efficacia del farmaco è stata valutata dal numero delle pazienti in cui si è determinata la maturazione cervicale e/o l'inizio del travaglio entro 48 ore dall'applicazione del dispositivo e la sua sicurezza in base all'incidenza di effetti collaterali sulla madre e sul feto.

Risultati: il ripening cervix e/o l'inizio del travaglio è stato indotto in 51 casi (65,3%): 26 pazienti sono del I gruppo (pari al 50,7%) e 25 sono del II gruppo (pari al 92,7%). In 37 casi (47,5%) il parto è stato espletato mediante taglio cesareo. In nessuna paziente è stato necessario rimuovere il dispositivo vaginale per complicazioni materne o fetali.

Conclusioni: i nostri dati hanno evidenziato che il tasso di successo è influenzato in parte dalle condizioni del collo ed in minor misura dalla parità. L'incidenza del parto operativo (47,5%) e dei fallimenti (34,7%) concorda con quella riferita dalla letteratura nei gruppi di donne selezionate in base all'indice di Bishop ed alla parità.

SUMMARY: Pre-induction cervical ripening in post-term pregnancies with a vaginal controlled-release dinoprostone pessary.

G. LO DICO, P. FASULLO, D. BAGARELLA, P.V. BARRECA, A.M. LUCIDO, A. POLLINA

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the dinoprostone controlled release by vaginal pessary (Propess®) for ripening of the cervix and initiation of labour.

Patients and methods: a retrospective study was carried out of 78 women with a medical indication for induction of labour (gestational age > 41 weeks) who received a vaginal pessary releasing dinoprostone, 10 mg over a period of 12 hours. Bishop score, in 27 women (34,7%) was ≥ 5 and ≤ 7 , while in 51 women (65,3%) it was ≤ 4 . Pessary was removed after 12 hours or earlier in case of complete ripening, onset of labour, membrane rupture, FHR or uterine contraction abnormalities (hyperstimulation or hypertonus). FHR and uterine activity were monitored continuously for the first two hours after application and regularly later.

Results: ripening of cervix and/or onset of labour was achieved in 51 women (65,3%), 26 of them had a Bishop score ≥ 5 and ≤ 7 (50,7% of this group) and 25 had a Bishop score ≤ 4 (92,7% of other one). 37 patients (47,5%) delivered by cesarean section: none of the patients required the removal of pessary because maternal or fetal complications.

Conclusions: our results show that the efficacy rate in achieving cervical ripening is more related to the state of cervix than to the parity. The cesarean (47,5%) and failure (34,7%) rates are comparable to those reported in other studies.

KEY WORDS: Gravidanza > 41 settimane - Dinoprostone - Cervical ripening.
Post-term pregnancy - Dinoprostone - Cervical ripening.

Università degli Studi di Palermo
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea in Ostetricia (sede di Trapani)
U.O. di Ostetricia e Ginecologia A.O. S. Antonio Abate, Trapani
(Primario: G. Lo Dico)
*Università degli Studi di Palermo
Clinica Ostetrica e Ginecologica
(Direttore: P. Quartararo)

© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Introduzione

Il rischio di morte endouterina del feto aumenta da 1/3.000 gravidanze a 37 settimane a 3/3.000 a 42 settimane e a 6/3.000 a 43 settimane (8).

L'induzione della maturazione cervicale (*cervix ripening*), e quindi del travaglio nella gravida con epoca gestazionale > 41 settimane rispetto all'attesa, riduce la mortalità perinatale e la prevalenza di parti cesarei (7). L'esecuzione di routine di una ecografia prima della 20^a settimana diminuisce la necessità di dover ricorrere ad un'induzione del travaglio per gravidanza protratta (1,9% vs 2,8%) (14).

Gli agenti farmacologici più comunemente utilizzati per il *ripening cervix* e l'induzione del travaglio di parto sono le prostaglandine (PG) (2, 16, 21). Le PG accelerano il processo della maturazione cervicale indipendentemente dalla stimolazione uterina e permettono la formazione di *gap junctions* fra le miocellule avviando la contrattilità uterina (6, 10). L'agente farmacologico che ha fornito i dati più confortanti in termini di sicurezza ed efficacia è il dinoprostone, molecola appartenente alla famiglia delle PGE₂ (4, 13, 22). Diverse sono le formulazioni di dinoprostone utilizzate per stimolare la maturazione cervicale.

Generalmente la somministrazione topica è preferita a quella sistemica o extra-amniotica (1, 3). Il dinoprostone viene commercializzato o sotto forma di gel vaginale o intra-cervicale o, più recentemente, sotto forma di dispositivo vaginale a lento rilascio (14, 24). Sono noti i vantaggi della maturazione cervicale indotta dall'applicazione locale di PGE₂, anche se sono riportati in letteratura risultati contrastanti legati al fatto che i trial clinici includono spesso casistiche cliniche non omogenee (9, 11, 20).

Il nostro studio ha lo scopo di valutare l'efficacia e la sicurezza del dinoprostone a lento rilascio nell'indurre la maturazione cervicale in un gruppo di gravide selezionate in base al *Bishop score* e alla parità.

Materiali e metodi

Lo studio di tipo prospettico è stato condotto su un gruppo di 78 gravide con epoca di gestazione > 41 settimane, ricoverate presso la U.O. di Ostetricia e Ginecologia dell' A.O. Sant'Antonio Abate di Trapani. Le pazienti sono state suddivise in 2 gruppi in base all'indice di Bishop. Il I gruppo è costituito dalle pazienti con condizioni cervicali altamente sfavorevoli (*Bishop-score* ≤ 4); il II gruppo dalle pazienti con condizioni cervicali mediamente sfavorevoli (*Bishop-score* ≥ 5 e ≤ 7). Ogni gruppo è stato suddiviso in base alla parità (primipare, pluripare).

Il farmaco utilizzato è stato il dispositivo vaginale a

rilascio controllato di dinoprostone mg 10 (*Proress-Ferring, Germany*). Il dispositivo è stato inserito nel fornice vaginale posteriore rimanendo la paziente adagiata per 20-30 minuti, allo scopo di consentire alla matrice di idratarsi e rigonfiarsi. Il dinoprostone (PGE₂) viene rilasciato in modo continuo e costante per 12 ore. È stato eseguito il monitoraggio della frequenza cardiaca fetale e della contrattilità uterina per 2 ore, iniziando 30 minuti prima dell'applicazione del farmaco. Il monitoraggio è stato continuato ad intervalli frequenti e regolari.

Il dispositivo vaginale è stato rimosso nelle seguenti condizioni: maturazione completa della cervice uterina; inizio del travaglio di parto (presenza di contrazioni dolorose che si verificano ogni 3 minuti, a prescindere dalla maturazione della cervice); rottura spontanea o artificiale delle membrane; distress fetale; evidenza di contrazioni uterine ipertoniche; rilevazione di effetti secondari sistemici da PGE₂ nella gravida quali nausea, vomito, ipotensione e tachicardia. In caso di indice di Bishop invariato, il dispositivo è stato rimosso dopo 12 ore e riapplicato un nuovo dispositivo dopo altre 12 ore. L'amniorexi è stata praticata quando la dilatazione del canale cervicale aveva superato i 3 centimetri

L'efficacia del farmaco è stata valutata in base al numero delle pazienti in cui si è determinata la maturazione cervicale e/o l'inizio del travaglio di parto entro 48 ore dall'applicazione del dispositivo.

L'indicazione al trattamento è stata data da gravidanza con epoca di gestazione > 41 settimane associata o meno a oligoidramnios. La sicurezza del farmaco è stata valutata in base all'incidenza di effetti collaterali sul feto e sulla madre quali:

- iperstimolazione uterina con distress fetale;
- effetti collaterali sulla madre: nausea, vomito, ipotensione e tachicardia.

Sono stati considerati elementi di esclusione: precedente isterotomia (miomectomia o parto cesareo), ipersensibilità nota alle prostaglandine, anomalie della presentazione, sospetta sproporzione feto-pelvica, placenta previa, rottura delle membrane, tutte quelle condizioni che controindicano il parto vaginale, pazienti con controindicazioni alle prostaglandine (asma, glaucoma, rettocolite ulcerosa). Tutte le gravide prima del trattamento sono state sottoposte ai controlli routinari ematochimici ed elettrocardiogramma. Tutte hanno dato il loro assenso al trattamento.

Risultati

Il I gruppo, con condizioni cervicali altamente sfavorevoli (*Bishop-score* ≤ 4), è costituito da 51 pazienti (65,3%) di cui 38 (74,5%) primigravide e 13

TABELLA 1 - DISTRIBUZIONE DELLE PAZIENTI IN BASE ALLA PARITÀ E AL BISHOP-SCORE.

BISHOP-SCORE	PRIMIPARE	PLURIPARE	TOTALE
≤ 4 cm	38 (74,5%)	13 (25,5%)	51 (65,3%)
≥ 5 e ≤ 7 cm	20 (74%)	7 (26%)	27 (34,7%)

TABELLA 2 - DISTRIBUZIONE DELLE PAZIENTI CHE HANNO RISPOSTO ALL'INDUZIONE SECONDO LA PARITÀ ED IL BISHOP-SCORE.

BISHOP SCORE	≤ 4		≥ 5 e ≤ 7	
	SUCCESSI	INSUCCESSI	SUCCESSI	INSUCCESSI
Primipare	19 (50%)	19 (50%)	18 (90%)	2 (10%)
Pluripare	7 (53,8%)	6 (46,2%)	7 (100%)	-
Totale	26 (50,7%)	25 (49,3%)	25 (92,7%)	2 (7,3%)

(25,5%) pluripare. Il secondo gruppo, con condizioni cervicali mediamente sfavorevoli (*Bishop-score* ≥5 e ≤ 7), è costituito da 27 (34,7%) casi di cui 20 (74%) primigravide e 7 (26%) pluripare (Tab. 1).

La maturazione cervicale e/o il travaglio è stata indotta in 51 (65,3%) pazienti, di cui 26 (50,7%), (in particolare 19 primigravide e 7 pluripare), sono del primo gruppo e 25 (49,3%), in particolare 18 primigravide e 7 pluripare, sono del secondo gruppo. In 27 casi (34,7%) la risposta è stata negativa (Tab. 2).

In 41 pazienti (52,5%) il parto è stato espletato per via vaginale, in 37 (47,5%) mediante parto cesareo (Tabb. 3 e 4).

Le principali indicazioni al parto cesareo sono state: distress fetale in 19 casi, mancato impegno della parte presentata in 8 casi, mancata risposta all'induzione in 10 casi. Gli effetti collaterali materni sono stati poco significativi. In nessun caso è stato necessario rimuovere anticipatamente il dispositivo vaginale per complicazioni materne o fetali. L'outcome neonatale

valutato mediante l'indice di Apgar alla nascita si può considerare soddisfacente: infatti in nessun caso è stato rilevato un valore di Apgar <5 al 5° minuto.

Discussione

I vantaggi della maturazione cervicale, che rappresenta la prima fase del processo che conduce all'induzione del travaglio, indotta dalla applicazione locale di prostaglandine (PGE₂), sono stati evidenziati da alcuni anni (17, 18). Tuttavia in gruppi selezionati di pazienti, nullipare e con score cervicale sfavorevole, è stata osservata un'alta incidenza di fallimenti e di parto cesareo (7, 13).

I risultati riportati in letteratura spesso sono contrastanti, perché i trial clinici alcune volte includono casistiche cliniche non omogenee e quindi non comparabili (4, 11, 20).

Recentemente, alcuni studi hanno valutato l'efficacia del dinoprostone a lento rilascio rispetto alle formulazioni gel (3, 13, 24). Sacher-Ramos e coll. hanno evidenziato che l'efficacia del dinoprostone a lento rilascio è minore delle altre prostaglandine, mentre altri Autori (Hughes e coll., Facchinetti e coll.) non hanno evidenziato differenze significative fra questo dispositivo e le altre preparazioni standard di prostaglandine (5, 19).

Nel nostro studio, il *ripening* cervicale è stato ottenuto in 51 pazienti pari al 65,3% dei casi. Nel I gruppo è stato ottenuto nel 50,7% dei casi e nel II gruppo nel 92,7% dei casi. Questo dato dimostra che il tasso di successo è influenzato in massima parte dalle condizioni del collo ed in minor misura dalla parità. Infatti nel I gruppo il tasso di successo è stato del 50% dei casi nelle primigravide e del 53,8% dei casi nelle pluripare, nel II gruppo il tasso di successo è stato del 90% nelle primigravide e del 100% nelle pluripare. L'incidenza totale del parto cesareo è stata del 47,5% dei casi, maggiore nel I gruppo (58,9%) rispetto al II grup-

TABELLA 3 - I GRUPPO: MODALITÀ DEL PARTO IN RELAZIONE ALLA PARITÀ E AL BISHOP-SCORE.

PARITÀ	PARTO VAGINALE	PARTO CESAREO
Primigravide	15 (31,5%)	23 (68,5%)
Pluripare	6 (46,1%)	7 (53,09%)
Totale	21 (41,1%)	30 (58,9%)

TABELLA 4 - II GRUPPO: MODALITÀ DEL PARTO IN RELAZIONE ALLA PARITÀ E AL BISHOP-SCORE.

PARITÀ	PARTO VAGINALE	PARTO CESAREO
Primigravide	13 (65%)	7 (35%)
Pluripare	7 (100%)	=
Totale	20 (74%)	7 (26%)

po (26%). Nelle primigravide del I gruppo l'incidenza è stata del 68,5%, nelle pluripare del 53,09%; nelle primigravide del II gruppo del 35%, mentre le pluripare hanno partorito tutte per via vaginale.

Questi dati confermano che la parità, per contro, può influenzare la modalità del parto.

Conclusioni

I nostri dati hanno evidenziato che il tasso di successo è influenzato in parte dalle condizioni del collo ed in minor misura dalla parità. L'incidenza del parto

operativo e dei fallimenti concorda con quella riferita dalla letteratura nei gruppi di donne selezionate in base all'indice di Bishop ed alla parità e rappresentano fattori che orientano verso la scelta di questo tipo di preinduzione del travaglio di parto. Ciò ovviamente assieme alla bassa prevalenza di effetti collaterali e di complicazioni materne e/o fetali. Un appunto forse può essere fatto riguardo al costo del dispositivo, molto più elevato rispetto ad altre formulazioni di PGE destinate a quest'uso specifico, ma la possibilità di rimozione dello stesso, pur nelle rare situazioni in cui ciò risulta opportuno, ne costituisce sicuramente un vantaggio sostanziale.

Bibliografia

1. CHJU JK, STRASSNER HT: *Prostaglandin E2 for cervical ripening: a randomized comparison of cervidil and prepidil*. Am J Obstet Gynecol 1997, 177: 601-11.
2. COLLINS PL et al.: *Fetal membranes inhibit prostaglandin but non oxytocin induced uterine contractions*. Am J Obstet Gynecol 1995, 172: 1216-23.
3. DUHL A, TOLOSA S, LEIVA M, NEMIROFF R: *Randomized trial of intravaginal gel, intravaginal time release insert and intracervical gel with PGE2 for induction of labour*. Am J Obstet Gynecol 1997, 176, issue 1, part 2, ppS113.
4. FACCHINETTI F, NERI I, GENAZZANI AR: *Factors predicting labour onset in patients treated with PGE2 for cervical ripening*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995, 60: 129-132.
5. FACCHINETTI F, VENTURINI P, VEROCCHI G, VOLPE A: *Comparison of two preparations of dinoprostone for preinduction of labour in nulliparous women with very unfavourable cervical condition: a randomized trial*. Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005, 119: 189-93.
6. GREEN K, BYGDEMANN M, TOPPOLADA M, WIAVIST N: *The role of prostaglandin F2α in human parturition: Endogenous plasma levels of 15-keto-13-14-dihydro-prostaglandin F2α during labour*. Am J Obstet Gynecol 1974, 120: 25-31.
7. GRANT JM: *Induction of labour confers benefits in prolonged pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol 1994, 101: 99-102.
8. HILDER L, COSTOLOE E, THILAGANATHAN B: *Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality*. Br J Obstet Gynaecol 1998, 105: 169-173.
9. HUGHES EG, KELLY AS, KAVANAGH S: *Diniprostone vaginal insert for cervical ripening and labour induction: a meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2001, 97: 847-55.
10. LIGGINS GC: *Initiation of parturition*. Br Med Bull 1979, 35: 145-150.
11. MASLOW AS, SWEENEY AL: *Elective induction of labor as a risk factor for cesarean delivery among low-risk women at term*. Obstet Gynecol 2000, 95 (6 pt 1): 917-22.
12. MAZOUNI C, PROVENZAL M, MENARD JP, HECHEMROTH H et al.: *Utilisation du dispositif vaginal Propress® dans le déclenchement du travail: efficacité et innocuité*. 2006, 34 (6): 489-92.
13. MILLER AM, RAYBURN WF, SMITH CV: *Patterns of uterine activity after intravaginal PGE2 during preinduction cervical ripening*. Am J Obstet Gynecol 1991, 165: 1006-09.
14. NELSON JP: *Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy*. (Cochrane Review) The Cochrane Library 3, 2000, Oxford Update Software.
15. OTTINGER WS, MENARD MK, BROST BC: *A randomized clinical trial of PGE2 intracervical gel and a slow release vaginal pessary for preinduction cervical ripening*. Am J Obstet Gynecol 1998, 179: 349-53.
16. RAYBURN W, GOSEN R et al.: *Outpatient cervical ripening with PGE2 gel in un complicated postdate pregnancies*. Am J Obstet Gynecol 1998, 158: 1417-23.
17. RAYBURN WF: *Prostaglandin E2 gel for cervical ripening and induction of labor: a critical analysis*. Am J Obstet Gynecol 1989, 160: 529-34.
18. RAYBURN WF, WAPNER RJ, BARSS VA, SPITZBERG E, MOLINA RD, MANDSAGER N, YONEKURA ML: *An intravaginal controlled-release prostaglandin E2 pessary for cervical ripening and initiation of labor at term*. Obstet Gynecol. 1992 Mar; 79(3): 374-9.
19. SANCHEZ-RAMOS L, PETERSON DE, DELKE I, GAUDIER FL, KAUNITZ AM: *Labor induction with prostaglandin E1 misoprostol compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized trial*. Obstet Gynecol. 1998 Mar; 91(3): 401-5.
20. SANCHEZ-RAMOS L, KAUNITZ AM, DELKE I, GAUDIER FL. *Cervical ripening and labor induction with a controlled-release dinoprostone vaginal insert: a meta-analysis*. Obstet Gynecol. 1999 Nov; 94(5 Pt 2): 878-83.
21. SAWAI SK, O'BRIEN WF, MASTROGIANNIS DS, KRAMMER J, MASTRY MG, PORTER GW: *Patient-administered outpatient intravaginal prostaglandin E2 suppositories in post-date pregnancies: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Obstet Gynecol. 1994 Nov; 84(5): 807-10.
22. SMITH CV, RAYBURN WF, MILLER AM: *Intravaginal prostaglandin E2 for cervical ripening and initiation of labor. Comparison of a multidose gel and single, controlled-release pessary*. J Reprod Med. 1994 May; 39(5): 381-4.
23. VOLLEBREGT A, VAN'T HOF DB, EXALTO N: *Prepidil® compared to Propress® for cervicale ripening*. Europ J Obstet Gynecol 2002, 104 (2): 116-119.
24. WIELAND D, FRIEDMAN F Jr: *Comparing two dinoprostone agents for preinduction cervical ripening at term. A randomized trial*. J Reprod Med. 1999 Aug; 44(8): 724-8.