

15

FEBBRAIO 2022

Revisione della pubblicazione del
GIUGNO 2016

INDUZIONE AL TRAVAGLIO DI PARTO

REALIZZATO DALLA FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE
SU MANDATO SIGO, AGOI, AGUI

LINEE GUIDA



SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA



DIRETTIVO FONDAZIONE

PRESIDENTE	Antonio Ragusa	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
CONSIGLIERI	Cristofaro De Stefano	Fabio Parazzini
	Herbert Valensise	Emilio Stola
	Debora Balestreri	
SEGRETARI	Paola Veronese	Antonio Belpiede



DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Elsa Viora	
PAST PRESIDENT	Vito Trojano	
VICE PRESIDENTE	Claudio Crescini	
VICE PRESIDENTE	Sergio Schettini	
SEGRETARIO NAZIONALE	Carlo Maria Stigliano	
SEGRETARIO EMERITO	Antonio Chiantera	
VICE SEGRETARIO	Mario Passaro	
TESORIERE	Maurizio Silvestri	
CONSIGLIERI	Gianfranco Jorizzo	Franco Marincolo
	Maria Giovanna Salerno	
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Fabio Parazzini	



DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Nicola Colacurci	
PAST PRESIDENT	Antonio Chiantera	
PRESIDENTE ELETTO	Vito Trojano	
VICE PRESIDENTE	Valeria Dubini	
TESORIERE	Maria Giovanna Salerno	
SEGRETARIO	Irene Cetin	
CONSIGLIERI	Giuseppe Canzone	Luigi Nappi
	Gianfranco Quintarelli	Giancarlo Stellin
COLLEGIO DEI PROBIVIRI	Chiara Benedetto	Maria Rita Corina
	Ermio Carmelina	Roberto Jura
REVISORI DEI CONTI	Karin Louise Andersson	Paolo Cristoforoni
	Franco Marincolo	



DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Giovanni Scambia	
PAST PRESIDENT	Nicola Colacurci	
PRESIDENTE ELETTO	Rossella Nappi	
CONSIGLIERI	Antonella Cromi	Pasquale De Franciscis
	Lorenza Driul	Paolo Mannella
RAPPRESENTANTE DEGLI SPECIALIZZANDI	Fabrizio Zullo	





PREFAZIONE

La Fondazione Confalonieri Ragonese, nella figura del suo Presidente Antonio Ragusa, desidera dedicare quest'opera al Dr. Fabio Sirmarco, past president della Fondazione e collega attivo e valente nell'ambito della ginecologia italiana. La sua prematura scomparsa ha privato tutti noi di un amico e di un collaboratore assiduo e attento.

L'aggiornamento di quest'opera, importante anche dal punto di vista quantitativo, poiché l'induzione oggi in Italia interessa quasi un quarto delle donne che partoriscono è stata compiuta da un solerte gruppo di colleghi, tutti al di sotto dei quarant'anni di età, questo aggiunge valore a un lavoro corale già valente per se, per l'argomento trattato e per il modo sintetico ed efficace in cui è stato redatto. Si tratta di un esperimento didattico, in cui si è tentato di coniugare l'esperienza, rappresentata dai primi estensori e facilitatori dell'opera, con l'entusiasmo e il desiderio di questo secondo gruppo di giovani colleghi che si è avvicinato nell'opera di aggiornamento. Si è creata così una sedimentazione di saperi trans generazionale, che giudico di grande valore nel panorama didattico italiano così avaro di nuove proposte. Il lavoro dei revisori è stato enorme e testimoniato dal fatto che dopo le prime stesure si sono succeduti centinaia di commenti che sono stati tutti puntualmente vagliati. Ciononostante chiediamo ai lettori di comunicarci eventuali perplessità e inesattezze che dovessero riscontrare, in quanto il miglioramento è sempre possibile

Spero che il prodotto di questa fatica sia gradito ai lettori e si riveli praticamente utile per tutti coloro: medici, ostetriche e donne in gravidanza, alla ricerca di un'agile informazione che spieghi con semplicità e autorevolezza cosa è bene fare e perché.



Il Presidente
Antonio Ragusa

ESTENSORI EDIZIONE 2016

Annalisa Agangi
Claudia Ciardo
Giuseppe Ettore
Stefania Fieni
Tiziana Frusca
Pasquale Martinelli
Yoram J. Meir
Alessandra Meloni
Salvatore Politi
Paolo Puggina
Angelo Sirico
Antonella Turrisi

REVISORI EDIZIONE 2022

Chiara Antonelli (Ginecologa, Umbria)
Elisa Bevilacqua (Ginecologa, Lazio)
Caterina De Luca (Ginecologa, Lazio)
Laura De Luca (Ginecologa, Belgio)
Sara D'Avino (Ginecologa, Lazio)
Laura Di Fabrizio (Ginecologa, Emilia Romagna)
Giancarlo Di Renzo (Ginecologo, Umbria)
Valeria Ghisu (Ginecologa, Sardegna)
Irene Giardina (Ginecologa, Umbria)
Alessandra Meloni (Ginecologa, Sardegna)
Luciana Monfreda (Ginecologa, Umbria)
Enrica Pacifici (Ginecologa, Lazio)
Caterina Pizzicaroli (Ginecologa, Lazio)
Brunella Pugliese (Ginecologa, Umbria)
Antonio Ragusa (Ginecologo, Lazio)
Serena Resta (Ginecologa, Lazio)
Denise Rinaldo (Ginecologa, Lombardia)
Massimo Maria Salvatori (Ginecologo, Lazio)
Claudia Sergiampietri (Ginecologa, Toscana)
Nicoletta Spirito (Ginecologa, Toscana)
Alessandro Svelato (Ginecologo, Lazio)
Silvio Tartaglia (Ginecologo, Lazio)
Valentina Tosto (Ginecologa, Liguria)

COORDINATORI DELLA REVISIONE

Antonio Ragusa (Ginecologo, Lazio)
Alessandro Svelato (Ginecologo, Lazio)
Caterina De Luca (Ginecologa, Lazio)

INDICE

1. Abbreviazioni	5
2. Sommario delle evidenze e delle Raccomandazioni	6
3. Premessa	13
4. Induzione elettiva a 39 settimane nelle gravidanze a basso rischio	15
5. Comunicazione e Informazione	18
6. Elementi che condizionano il successo/insuccesso dell'induzione del travaglio di parto	19
- Valutazione della Cervice Uterina	19
7. Fallimento dell'induzione	22
8. Indicazioni all'iTP e induzione del travaglio in circostanze cliniche specifiche	24
9. Gravidanza Post-termine e Prevenzione della Gravidanza protratta	25
10. Rottura prematura delle membrane a termine (PROM ≥ 37 settimane di amenorrea)	26
- Implicazioni materne e fetali	26
- Rottura prematura delle membrane pretermine (pPROM < 37 settimane di gestazione)	28
11. Morte Intrauterina Fetale	33
12. Induzione in donna con precedente taglio cesareo	34
13. Disordini Ipertensivi	34
14. Restrizione della Crescita Fetale (FGR)/SGA	40
15. Colestasi Gravidica	44
- Esiti materni e fetali	44
- Misura degli acidi biliari	44
16. Oligoamnios-poliamnios	46
- Esiti materni e neonatali	46
- Poliamnios	46
- Oligoamnios	47
17. Diabete	50
- Esiti materni e neonatali	50
18. Eccessiva crescita fetale	53
- Esito materno e neonatale	53
19. Gravidanza gemellare	56
20. Controindicazioni all'iTP	60
21. Metodi farmacologici per la pre-induzione e induzione del travaglio	61
- Dinoprostone	71
- Misoprostolo	71
- Protocollo di induzione del travaglio di parto con misoprostolo 25 mcg	71

22. Farmaci per induzione del travaglio	76
- Modalità di somministrazione, dosaggio e protocolli	76
23. Metodi meccanici per la pre-induzione del travaglio	82
- Cateteri trans-cervicali	82
- Dilatatori igroscopici	83
- Altri metodi meccanici	84
24. Rischi associati all'induzione del travaglio di parto	90
25. Requisiti clinici, logistici e organizzativi	96
- Valutazione della donna	96
- Considerazioni organizzativo-gestionali	96
26. Sorveglianza materno fetale durante l'induzione	98
27. Assistenza nei casi di rifiuto dell'induzione	101
28. Assistenza nei casi di rinvio dell'induzione	103



1. ABBREVIAZIONI

AC	Abdominal Circumference (circonferenza addominale)	ITP	Induzione del Travaglio di Parto
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	IVF	In Vitro Fertilization
ADH	Ormone Antidiuretico	LG	Linea Guida
AFI	Amniotic Fluid Index (indice di liquido amniotico)	LGA	Large for Gestational Age/grande per età gestazionale
AFV	Amniotic Fluid Volume (volume di liquido amniotico)	MCDA (o MCBA)	Gravidanze Monocoriali Biamniotiche
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio	MEF	Morte Endouterina Fetale
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	NICE	National Institute for Health and Care Excellence
AIPE	Associazione Italiana Preeclampsia	NST	Non Stress Test
aOR	adjusted Odd's Ratio	OI	Ovulation Induction
AREDV	Absent or Reversed End-Diastolic Velocity	OR	Odds ratio
BMI	Body Mass Index (indice di massa corporea)	OT	Ossitocina
CD	Center for Disease Control and Prevention	OUE	Orifizio Uterino Esterno
CEMACH	Confidential Enquiry into Maternal And Child Health	OU	Orifizio Uterino Interno
C	Confidence Interval (intervallo di confidenza)	PA	Pressione Arteriosa
CID	Coagulazione Intravascolare Disseminata	PG	Prostaglandine
CTG	CardioTocoGrafia	PMA	Procreazione Medicalmente Assistita
CTS	Commissione Tecnico Scientifica	PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes (Rottura Prematura Pretermine delle Membrane)
DCDA (o BCBA)	gravidanze Bi-Coriali Bi-Amniotiche	PROM	Premature Rupture of Membranes (Rottura Prematura delle Membrane)
DIGITAT	Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial al Term	RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
EFW	Estimated Fetal Weight (peso fetale stimato)	RCT	Randomized Controlled Trial (trial controllato randomizzato)
EL / LE	Evidence Level / Livello di Evidenza	RDS	Respiratory Distress Syndrome (sindrome da distress respiratorio)
ETV	Ecografia Trans Vaginale	RR	Rischio Relativo
FCF	Frequenza Cardiaca Fetale	SGA	Small for Gestational Age (piccolo per età gestazionale)
FGR	Fetal Growth Restriction (restrizione di crescita fetale)	SGB	Streptococco beta emolitico di Gruppo B
FHR	Fetal Heart Rate / frequenza cardidaca fetale	SMFM	Society for Maternal Fetal Medicine
FR	Forza della Raccomandazione	SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
GDM	Gestational Diabetes Mellitus (Diabete Gestazionale)	TC	Taglio Cesareo
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome	TEV	Trombo Embolia Venosa
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes levels and Low Platelets count	TIN	Terapia Intensiva Neonatale
HYPITAT	Hypertension and Pre-eclampsia Intervention Trial At Term	TRUFFLE	Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe
IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups	WHO	World Health Organization
IB	Indice di Bishop		
ISMP	The Institute for Safe Medication Practices		

2. SOMMARIO DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

PREMESSA

- L'ITP è un intervento medico messo in atto al fine di interrompere l'evoluzione della gravidanza. L'obiettivo primario è riuscire ad ottenere un travaglio attivo in condizioni di benessere fetale e materno.
- Si consiglia di discutere i casi di fallimento dell'induzione e i casi che hanno comportato un esito avverso materno/neonatale all'interno del reparto.

INDUZIONE ELETTIVA A 39 SETTIMANE NELLE GRAVIDANZE A BASSO RISCHIO

- Non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare l'induzione elettiva alla 39^a settimana in assenza di comorbidità.

COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE

- La donna deve essere informata sull'indicazione all'induzione, sul metodo di induzione e sui rischi della procedura. Il counselling e il consenso informato devono essere documentati in cartella. Le scelte della donna devono essere considerate parte integrante nel processo assistenziale.

ELEMENTI CHE CONDIZIONANO IL SUCCESSO/INSUCCESSO DELL'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO

- Per la valutazione clinica prima e durante un'ITP è raccomandato l'utilizzo dell'indice di Bishop.
- L'utilizzo routinario dell'ecografia trans-vaginale per valutare il grado di maturazione cervicale non è raccomandato.

FALLIMENTO DELL'INDUZIONE

- Si ritiene ragionevole definire l'induzione fallita qualora non si riesca a raggiungere una fase attiva del travaglio, intesa come attività contrattile efficace e regolare (2-4 contrazioni/10 min) con collo raccorciato di almeno l'80% e con progressiva dilatazione dai 5 cm, dopo almeno 15 ore di infusione ossitocica e membrane rotte (spontaneamente o amniorexi).
- Qualora la donna rifiuti un ulteriore ciclo di maturazione cervicale o la prosecuzione dell'induzione con ossitocina, l'eventuale ricorso al taglio cesareo non è per "fallita induzione" ma per "rifiuto di proseguire o completare la procedura di induzione".

INDICAZIONI ALL'ITP E INDUZIONE DEL TRAVAGLIO IN CIRCOSTANZE CLINICHE SPECIFICHE

Gravidanza Post-termine e Prevenzione della Gravidanza protratta

- Si ritiene opportuno offrire l'induzione al travaglio di parto a tutte le donne tra 41⁺⁰ e 42⁺⁰ settimane.

Rottura prematura delle membrane a termine (PROM ≥ 37 settimane di amenorrea)

- In caso di assenza di travaglio spontaneo e tampone vagino rettale negativo per SGB, dopo adeguato counselling e con adeguata profilassi antibiotica, sia la condotta di attesa che l'induzione immediata sono opzioni accettabili. Qualora, dopo adeguato counseling sui rischi di una PROM prolungata, la scelta verta su una gestione di attesa, un periodo di 12-24 h è ragionevole quando le condizioni cliniche materne e fetali sono rassicuranti.
- In caso di assenza di travaglio spontaneo e tampone vagino-rettale positivo per SGB, si raccomanda l'induzione immediata del travaglio.
- In caso di assenza di travaglio spontaneo e tampone vagino rettale sconosciuto, valutare eventuali fattori di rischio (febbre $>38^{\circ}\text{C}$; PROM >18 ore, colonizzazione materna da SGB nella precedente gravidanza, precedente neonato affetto da malattia da SGB ad esordio precoce o tardivo e urino-coltura positiva per SGB) che possano fare considerare la donna come potenzialmente positiva. In assenza di fattori di rischio e di segni evidenti di infezione o di compromissione fetale considerare la donna come negativa e comportarsi come raccomandato in precedenza.

Rottura prematura delle membrane pretermine (pPROM <37 settimane di gestazione)

- Tra 34⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane, in assenza di segni evidenti di infezione o di compromissione fetale, una condotta di attesa con sorveglianza del benessere materno e fetale dovrebbe essere perseguita, dopo adeguato counseling con la donna, salvo che la donna non desideri diversamente. In caso di condotta di attesa il parto non deve essere ritardato oltre le 37 settimane di gestazione.
- In caso di tamponi vagino-rettali positivi per SGB nell'attuale o precedente gravidanza le donne potrebbero beneficiare di un'induzione immediata del parto.

Disordini Ipertensivi

Si dovrebbe pianificare il parto sulla base dell'epoca gestazionale e delle condizioni materno-fetali secondo il seguente schema:

- ipertensione gestazionale o preeclampsia senza caratteristiche di severità diagnosticata de novo a 37 settimane o oltre di gestazione è raccomandato l'espletamento del parto piuttosto che la gestione di attesa;
- ipertensione gestazionale o preeclampsia senza caratteristiche di severità, in gravidanza in epoca pretermine (<37 settimane), è appropriata una continua osservazione sino al raggiungimento delle 37 settimane di gestazione;
- in caso di ipertensione gestazionale con pressione arteriosa ben controllata e monitoraggio fetale normale, se la donna lo desidera, dopo adeguato counselling, il parto può essere ritardato fino alle 39 settimane compiute;

- ipertensione gestazionale o preeclampsia senza caratteristiche di severità <34 settimane, l'approccio dovrebbe essere conservativo, pianificando il parto al raggiungimento delle 37 settimane e indirizzando la donna ad un centro di riferimento per la medicina materno-fetale;
- preeclampsia a un'epoca gestazionale in cui il feto non è vitale, si raccomanda di eseguire counselling accurato alla donna che contempra l'eventuale possibilità di dover espletare il parto prima di aver raggiunto un'epoca gestazionale compatibile con la vitalità del feto se la madre va incontro a un rischio di vita o di gravi complicanze;
- preeclampsia con caratteristiche di severità <34 settimane di gestazione, con condizioni materne e fetali stabili, è possibile considerare la condotta di attesa che deve essere personalizzata. La pianificazione del parto è necessaria in caso di comparsa di una o più delle seguenti complicazioni: Incapacità di controllare la pressione arteriosa materna nonostante l'utilizzo di tre o più classi di antiipertensivi in dosi appropriate; deterioramento progressivo delle funzioni epatiche o renali, evidenza di emolisi o diminuzione significativa della conta piastrinica; alterazioni neurologiche in atto come cefalea grave intrattabile, ripetuti scotomi visivi o eclampsia; distacco intempestivo di placenta; edema polmonare e/o ossimetria pulsata materna che dimostri una SatO₂ <90%; restrizione della crescita fetale con alterazione del Doppler o CTG;
- ipertensione cronica le indicazioni per il parto sono simili a quelle della preeclampsia; in assenza di tali indicazioni, si può programmare il parto a 39 settimane;
- dopo attacco eclamptico è raccomandato procedere sempre, dopo stabilizzazione materna, all'espletamento del parto, secondo la via più indicata, anche in caso di una apparente totale miglioramento delle condizioni materne e fetali.

Restrizione della Crescita Fetale (FGR)/SGA

- Al fine di stabilire timing e modalità del parto è raccomandata la valutazione delle curve di crescita e del Doppler per l'inquadramento e la diagnosi differenziale dei feti SGA/FGR.
- L'induzione del travaglio è raccomandabile in sicurezza in caso di feto SGA e anche per i feti con FGR tardivo con doppler ombelicale normale.
- Vi è indicazione all'espletamento del parto mediante taglio cesareo in caso di FGR con alterazioni gravi (AREDV) del doppler ombelicale.
- In caso di SGA l'induzione del travaglio è raccomandata da 38 a 40 settimane, mentre per i casi di FGR con doppler regolare è ritenuto accettabile un'induzione a partire dalle 37 settimane.
- Rispetto alla modalità di induzione non vi sono dati conclusivi. I dati attualmente a disposizione consentono di raccomandare preferenzialmente l'utilizzo dei metodi meccanici o del Misoprostolo rispetto al Dinoprostone.

Colestasi Gravidica

- Induzione tra le 35 e le 36 settimane di gestazione nel caso di valori di acidi biliari ≥ 100 micromoli/L.
- Induzione tra 37 e 38 settimane di gestazione per valori di acidi biliari tra 40 e 99 micromoli/L.
- Induzione a 39 settimane di gestazione per valori di acidi biliari <40 micromoli/L.



Oligoamnios - Polidramnios

- Ricercare sempre la causa del poliamnios e dell'oligoamnios e agire di conseguenza. Induzione e attesa dipenderanno dalla causa stessa.
- La posizione degli scriventi è che in caso di poliamnios idiopatico non severo sia la condotta di attesa che l'induzione sono scelte possibili. Se si decide per l'induzione, la stessa può essere effettuata a 39⁺⁰-39⁺⁶ settimane di gestazione, o prima se i sintomi materni diventano non tollerabili.
- L'amnioriduzione assume un senso nella gestione conservativa del poliamnios ad epoche gestazionali non avanzate. Viceversa non vi è alcuna ragione per effettuare un'amnioriduzione prima dell'induzione.
- In caso di oligoamnios idiopatico, i dati disponibili in letteratura non consentono di scegliere se procedere a induzione del travaglio o attendere, per cui entrambe le opzioni sono valide e vanno attentamente discusse con la donna.

Diabete

- Nelle gravidanze con diabete pregravidico (tipo 1 e tipo 2) ben compensato è raccomandato offrire l'ITP tra 39⁺⁰ e 39⁺⁶ settimane.
- Nelle gravidanze con diabete pregravidico complicato* o non compensato** è raccomandato offrire l'ITP tra 37 e 38 settimane o secondo necessità anche prima.
- Nelle gravidanze con diabete gestazionale in trattamento dietetico ben compensato è raccomandato offrire l'ITP non prima delle 39 settimane e non oltre le 41 settimane.
- Nelle gravidanze con diabete gestazionale in trattamento insulinico ben compensato è raccomandato offrire l'ITP tra 39 e 40 settimane.
- Nelle gravidanze con diabete gestazionale in trattamento insulinico non compensato** è raccomandato offrire l'ITP personalizzando, dopo la discussione collegiale del caso.

* Complicato: vasculopatia, nefropatia, pregressa MEF

** Non compensato: scarso controllo glicemico, polidramnios, peso stimato >95° centile

Eccessiva Crescita Fetale

- Le evidenze attuali non sono sufficienti per fare un bilancio rischio/beneficio dell'ITP in casi di sospetta eccessiva crescita fetale. Alla luce di ciò, consigliamo di discutere attentamente con la donna i pro e i contro dell'ITP rispetto alla condotta di attesa, al fine di giungere a una decisione condivisa.
- Qualora si decidesse di procedere a induzione è preferibile non effettuarla prima delle 39⁺⁰ settimane.

Gravidanza Gemellare

Se la gravidanza multipla non è complicata e la datazione ecografica è corretta, per ridurre il rischio di esito neonatale avverso severo, l'induzione al parto è indicata come di seguito:

- gravidanza BCBA è raccomandato il parto elettivo (ITP o TC se indicato) da 37+0 a 37+6 settimane di gestazione;
- gravidanza MCBA è raccomandato il parto elettivo (ITP o TC se indicato) da 36+0 a 37+0 settimane di gestazione;

- gravidanza MCMA è raccomandato il taglio cesareo da 32+0 a 33+6 settimane di gestazione;
- gravidanza trigemina è raccomandato il taglio cesareo da 34+0 a 35+0 settimane di gestazione.

Controindicazioni all'ITP

- Le controindicazioni all'induzione coincidono con quelle in cui è controindicato il parto vaginale.

METODI PER L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

Prostaglandine

- L'utilizzo di PGE₂ (Dinoprostone) è sicuro ed efficace, anche in caso di rottura prematura delle membrane e di gravidanza gemellare.
- Il dispositivo a rilascio controllato di Dinoprostone presenta il vantaggio di poter essere rimosso agevolmente laddove insorga il travaglio di parto o dove si manifestino ipertono o tachisistolia o altri eventi avversi.
- In caso di utilizzo di prostaglandine, insieme al controllo CTG, porre l'enfasi diagnostica sulla presenza o meno dell'attività contrattile che guiderà la necessità e le tempistiche di esecuzione del monitoraggio cardiocografico.
- Si raccomanda un intervallo di somministrazione di almeno 6 ore nel caso in cui si ritenga necessario l'uso di ossitocina dopo la somministrazione di dinoprostone.
- Rispetto alle altre classi di prostaglandine il misoprostolo mostra un'efficacia superiore.
- Se dopo la somministrazione di misoprostolo si decide di somministrare ossitocina è bene attendere almeno 4 ore prima di cominciare la perfusione ossitocica.
- La tempistica del monitoraggio cardiocografico durante l'induzione con Misoprostolo può essere regolata dalla valutazione della risposta contrattile del viscere uterino. Non è richiesto sempre un monitoraggio continuo, a meno che la donna non sia in travaglio di parto.

Ossitocina

- In casi di IB favorevole (IB>6), per l'ITP si raccomanda di somministrare l'ossitocina seguendo schemi di provata efficacia. La scelta tra regime ad "alte dosi" o a "basse dosi" dovrebbe essere contestualizzata e individualizzata, prediligendo il regime "a basse dosi" per la minor incidenza di tachisistolia.
- È raccomandato il monitoraggio in continuo della frequenza cardiaca fetale (FCF) e dell'attività contrattile uterina in corso di infusione con OT.
- L'OT, in considerazione dei potenziali effetti avversi conseguenti al non controllo adeguato della velocità di infusione, dovrebbe essere somministrata utilizzando pompe di infusione che permettano un preciso controllo del flusso-minuto.
- L'infusione di OT non deve essere necessariamente protratta fino all'espletamento del parto, ma dovrebbe essere sospesa una volta insorta la fase attiva del travaglio.
- L'OT può essere utilizzata con cautela in caso di pregresso TC e sotto stretta sorveglianza del benessere materno-fetale per l'incremento del rischio di rottura uterina, non superando la dose di 20 mU/min.

Metodi meccanici

- I metodi meccanici considerati nel loro complesso, nei casi con IB sfavorevole possono essere utilizzati in alternativa alle PG per la maturazione cervicale.
- Si consiglia di offrire lo scollamento delle membrane amniotiche tra la 40⁺⁰ e la 41⁺⁰ settimane nelle nullipare e alla 41⁺⁰ settimane nelle multipare.
- In casi di pregresso TC con IB sfavorevole i metodi meccanici possono essere utilizzati per la maturazione cervicale.
- Attualmente non vi sono evidenze sufficienti per considerare l'amnioressi come metodo elettivo di induzione.

RISCHI ASSOCIATI ALL'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO

- L'equipe dell'area travaglio/parto dovrebbe avere a disposizione una procedura codificata per la gestione della tachisistolia/ipertono in corso di ITP.
- Per l'aumentato rischio di rottura d'utero, particolare attenzione e cautela dovrebbero essere dedicate alle ITP in caso di pregresso TC. L'equipe dell'area travaglio/parto dovrebbe essere preparata e avere a disposizione una procedura codificata per la gestione della rottura d'utero in corso di travaglio in donna precesarizzata.

REQUISITI CLINICI, LOGISTICI E ORGANIZZATIVI

- L'organizzazione di un piano di assistenza per l'induzione del travaglio di parto deve tenere conto dei bisogni e della situazione clinica della persona assistita e delle risorse/vincoli presenti nella singola struttura nella quale avviene il parto.
- È raccomandato compilare in modo corretto e completo la cartella al fine di consentire la comprensione del caso clinico e del progetto assistenziale.

SORVEGLIANZA MATERNO FETALE DURANTE L'INDUZIONE

- È raccomandato procedere con un monitoraggio CTG per 20-40 minuti prima dell'induzione (fino al raggiungimento della reattività fetale) e per un tempo che dovrà essere stabilito dai protocolli locali di ogni centro.
- La rivalutazione dell'IB andrebbe effettuata dopo 6 ore in caso di PG vaginali, dopo 24 ore in caso di applicazione di dispositivo a lento rilascio di PG e dopo 12-24 ore in caso di metodi meccanici con catetere transcervicale, a meno che non compaia attività contrattile.
- I parametri vitali materni dovrebbero essere monitorati e registrati a intervalli regolari secondo schemi prestabiliti.
- È raccomandato il monitoraggio in continuo della frequenza cardiaca fetale e dell'attività contrattile uterina in corso di infusione con OT.

ASSISTENZA NEI CASI DI RIFIUTO DELL'INDUZIONE

- È necessario discutere con la donna e documentare in modo chiaro i rischi materno-fetali che una condotta di attesa può comportare nella specifica situazione.
- È necessario concordare con la donna un piano di sorveglianza del benessere materno-fetale in relazione alla specifica situazione clinica.

ASSISTENZA NEI CASI DI RINVIO DELL'INDUZIONE

- Nelle donne con gravidanza a termine che decidono o in cui si decida di rimandare l'induzione, dovrebbe essere offerto il monitoraggio cardiotocografico e la valutazione del liquido amniotico bisettimanale dopo le 41 settimane.
- La modalità di monitoraggio del benessere materno e fetale va personalizzata sulla base dell'indicazione all'induzione e deve essere chiaramente documentata sulla cartella clinica della donna.
- Qualora la paziente desideri proseguire il monitoraggio della gravidanza oltre il termine (oltre 42 settimane), ella dovrebbe essere edotta che l'incidenza della mortalità fetale è aumentata. Tuttavia, il rischio stimato è relativamente basso. Per tale motivo può essere assecondato tale desiderio, programmando un adeguato profilo di monitoraggio.

3. PREMESSA

L'induzione del travaglio di parto (ITP) è uno dei gesti più frequenti nella pratica clinica giornaliera. La scelta del momento giusto per procedere all'induzione, delle modalità di induzione e la gestione delle donne sottoposte a induzione costituisce uno degli argomenti più attuali dell'ostetricia moderna.

Negli ultimi decenni si è riscontrato un incremento delle ITP, le cui ragioni sono molto complesse e spesso non completamente comprensibili.

L'ITP è un intervento medico messo in atto al fine di interrompere l'evoluzione della gravidanza. L'obiettivo primario è riuscire ad ottenere un travaglio attivo in condizioni di benessere fetale e materno.

Essendo un intervento medico è necessario che sia quanto più appropriato possibile. In teoria, una procedura è considerata appropriata se i benefici attesi superano i costi attesi¹⁻³. Ciò è particolarmente importante nel caso dell'ITP in cui dobbiamo anche confrontarci con le nostre limitate evidenze in merito a ciò che realmente avviene nelle fasi che precedono l'inizio del travaglio. I meccanismi biologici che conducono all'insorgenza del travaglio non sono ancora del tutto conosciuti. La stessa diagnosi di travaglio è estremamente complessa e ad alto rischio di errore. Come è infatti noto la diagnosi di travaglio può essere posta solo retrospettivamente⁴. Tutto ciò pone gli operatori spesso di fronte alla difficile gestione della fase latente, definita come l'intervallo di tempo esistente tra l'inizio di un'attività uterina regolare e l'insorgenza dello stadio attivo del travaglio. La criticità della diagnosi clinica di travaglio è dimostrata dalle numerose modifiche apportate negli ultimi decenni dalle varie società scientifiche, nonché dall'OMS, nei confronti della definizione della fase latente⁵⁻⁷. La difficile gestio-

ne di questa fase conduce spesso gli operatori a porre prematuramente la diagnosi di travaglio incrementando il numero di tagli cesarei non appropriati. Nel momento in cui eseguiamo un'ITP dobbiamo tenere presente che ci confronteremo con la possibile insorgenza di quella che possiamo definire una "fase latente artificialmente indotta", con la sua difficile gestione e con la difficoltà di porre tempestivamente la diagnosi di travaglio.

L'identificazione e la definizione dell'attività contrattile sono il punto nodale nella gestione dei travagli indotti. Ogni reparto dovrebbe discutere i casi di induzione che ha condotto ad un taglio cesareo o ad un esito avverso materno neonatale con l'obiettivo di migliorare la capacità diagnostica di travaglio attivo e le conseguenti azioni mediante il confronto e la condivisione delle azioni poste in essere.

Una delle preoccupazioni attualmente più diffuse è che l'aumentato ricorso all'ITP concorra all'aumento del tasso di parti cesarei. I dati in merito, sono estremamente eterogenei e non è possibile giungere a una conclusione definitiva. Riteniamo che più che l'induzione per sé, svolga un ruolo prioritario la cultura ostetrica degli operatori⁸. Per cultura ostetrica intendiamo la formazione teorico-pratica, le attitudini professionali, le credenze degli operatori e soprattutto la loro capacità di lavorare insieme perseguendo un obiettivo comune di bene.

Raccomandazioni

- **L'ITP è un intervento medico messo in atto al fine di interrompere l'evoluzione della gravidanza. L'obiettivo primario è riuscire ad ottenere un travaglio attivo in condizioni di benessere fetale e materno.**

- **Si consiglia di discutere i casi di fallimento dell'induzione e i casi che hanno comportato un esito avverso materno/neonatale all'interno del reparto.**

Bibliografia

1. Fitch K, editor. The Rand/UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica: Rand; 2001. 109 p.
2. Svelato A, Ragusa A, Manfredi P. General methods for measuring and comparing medical interventions in childbirth: a framework. *BMC Pregnancy and Childbirth* [Internet]. 2020 Dec [cited 2020 May 8];20(1). Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-02945-5>
3. Ragusa A, Gizzo S, Noventa M, Ferrazzi E, Deiana S, Svelato A. Prevention of primary caesarean delivery: comprehensive management of dystocia in nulliparous patients at term. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016 Oct;294(4):753–61.
4. Ragusa A, Mansur M, Zanini A, Musicco M, Maccario L, Borsellino G. Diagnosis of labor: a prospective study. *MedGenMed*. 2005 Aug 11;7(3):61.
5. Zhang J, Troendle JF, Yancey MK. Reassessing the labor curve in nulliparous women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002 Oct;187(4):824–8.
6. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience. Place of publication not identified: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2018.
7. Obstetric Care Consensus No. 1: Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Mar;123(3):693–711.
8. Svelato A, Di Tommaso M, Spinoso R, Ragusa A. The reduction of first cesarean sections: a cultural issue. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(11):1319.



4. INDUZIONE ELETTIVA A 39 SETTIMANE NELLE GRAVIDANZE A BASSO RISCHIO

I ricercatori hanno condotto lo studio ARRIVE¹ per scoprire se l'induzione del travaglio di parto (ITP) elettiva durante le 39⁺⁰-39⁺⁴ settimane di gravidanza comportava un tasso di morte fetale e di gravi complicazioni neonatali inferiore, rispetto all'attesa fino ad almeno 40⁺⁶ settimane per l'induzione elettiva. Obiettivo secondario era la valutazione del tasso di tagli cesarei.

Lo studio ha avuto luogo in 41 ospedali negli Stati Uniti. I ricercatori hanno chiesto a più di 50.000 persone se volevano prendere parte allo studio. Le donne erano primigravide senza gravi patologie mediche. Hanno trovato 22.533 persone idonee a partecipare allo studio, ma solo 6.106 di loro (27%) hanno accettato di partecipare. I ricercatori hanno assegnato in modo casuale 3.062 donne all'induzione a 39 settimane e 3.044 donne a una gestione di attesa. La gestione di attesa significava che si poteva aspettare che il travaglio iniziasse spontaneamente, o essere indotto per motivi medici, o essere indotto elettivamente dopo le 40⁺⁶ settimane.

L'induzione del travaglio a 39⁺⁰-39⁺⁴ settimane non ha migliorato l'esito primario di morte o gravi complicazioni per i neonati. Per le madri, l'induzione a 39⁺⁰-39⁺⁴ settimane era collegata a un tasso inferiore di cesareo (19% tasso cesareo contro 22%) e a una minore possibilità di sviluppare ipertensione indotta dalla gravidanza (9% contro 14%). Le madri nel gruppo di induzione precoce hanno trascorso più tempo in ospedale durante il travaglio, ma meno tempo in ospedale dopo il parto.

Sebbene questo studio possa essere utile per prendere decisioni informate, non significa che "tutte" le donne debbano essere indotte. Infatti, le organizzazioni professionali internazionali non hanno ancora formulato raccomandazioni che indichino l'induzione elettiva durante le 39 settimane di gravidanza.

Lo studio ARRIVE presenta infatti molte criticità:

- Il 73% delle donne si sono rifiutate di partecipare allo studio.
- Nello studio ARRIVE, i sanitari sapevano che stavano partecipando a uno studio di ricerca sui tassi di cesareo. È noto che questo può abbassare il tasso di cesareo perché gli operatori sanno di essere osservati. L'effetto Hawthorne (o Observer) è un effetto ben studiato che si verifica in studi randomizzati controllati, in cui i partecipanti (in questo caso i clinici dello studio) alterano il loro comportamento per ottenere risultati migliori di quanto farebbero in situazioni non sperimentali, semplicemente a causa del fatto che vengono osservati. La mancanza di metodo in cieco (blindness) in questo studio potrebbe aver contribuito al numero di donne cesarizzate. Poiché non abbiamo accesso ai tassi di cesareo pre-trial per gli ospedali partecipanti, non è chiaro se l'effetto Hawthorne possa essere un altro fattore che contribuisce al tasso di cesarei più basso.
- Il tasso di cesarei nelle donne a basso rischio negli Stati Uniti nel 2018 è stato del 25,9%, che è superiore ai tassi riportati in questo studio.
- In questo studio, è stato raccomandato ai sanitari di seguire le migliori pratiche per l'induzione, come l'utilizzo della maturazione cervicale per chiunque avesse una cervice sfavorevole.
- I ricercatori hanno anche raccomandato che: «induction was considered "failed," and cesarean was undertaken, only if *at least* 12 hours had elapsed with concurrent oxytocin administration and ruptured membranes, and the patient remained in the latent phase» «l'induzione è considerata "fallita" e il taglio cesareo è intrapreso, solo se sono trascorse almeno 12 ore di somministrazione di ossitocina e

concomitante rottura delle membrane, e la donna è rimasta in fase latente di travaglio». Il tasso di taglio cesarei del 19% è insolitamente basso e non tipico di molti ospedali. Il tasso di cesareo medio dopo l'induzione tra le primigravide a basso rischio in 240 ospedali della California è stato del 32%, con alcuni ospedali che arrivavano al 60%².

- L'8% del gruppo ITP e il 14% del gruppo di gestione in attesa aveva un disturbo ipertensivo al momento del parto.
- Il 13% delle donne non ha potuto partecipare allo studio poiché non aveva certezze sulla data dell'ultima mestruazione.
- Le partecipanti avevano una probabilità notevolmente maggiore di essere afroamericane e di età più giovane rispetto alla popolazione generale statunitense.
- La maggior parte delle donne in questo studio sono state assistite da medici (94%). Gli studi sul parto extra-ospedaliero mostrano che le ostetriche raggiungono tassi estremamente bassi di cesareo senza l'uso regolare di induzioni elettive.

Inoltre, ci sentiamo di fare nostre le conclusioni di un gruppo di ostetriche italiane: «Resta discutibile se la popolazione studiata possa essere veramente classificata come a basso rischio. In particolare, la prevalenza di gravidanze adolescenziali, obesità patologica e disturbi ipertensivi sembra essere notevolmente superiore a quella attesa in una popolazione a basso rischio»^{3,4}.

In Europa in generale e nel nostro paese in particolare, i travagli sono assistiti dalle ostetriche e la riduzione seppur piccola che c'è stata nello studio ARRIVE, da noi è già in opera in molti centri, in cui vi è un protocollo di assistenza da parte delle ostetriche. Questo vale a maggior ragione per i paesi scandinavi⁵. Sebbene nello studio ARRIVE la riduzione del rischio relativo di taglio cesareo fosse del

16% con l'induzione elettiva a 39 settimane, altri studi hanno trovato riduzioni maggiori utilizzando altri approcci. Il supporto continuo durante il travaglio può determinare il 25% in meno di probabilità di avere un cesareo⁶.

Un monitoraggio fetale meno invasivo (auscultazione intermittente) riduce del 39% la probabilità di avere un cesareo rispetto al monitoraggio fetale elettronico continuo⁷.

Camminare durante il travaglio o pianificare un parto in acqua, hanno dimostrato in studi randomizzati di ridurre il rischio di cesareo di oltre il 16%. Adottare un trattamento omnicomprensivo consente di ridurre il tasso di cesarei in percentuali maggiori^{8,9}.

In definitiva, ci sono molte alternative per le persone che vogliono ridurre il rischio di cesareo, ma non desiderano un'induzione elettiva.

La conclusione relativamente allo studio ARRIVE è che: l'induzione del parto non aumenta i tagli cesarei, a patto che:

- si segua un protocollo preciso;
- si valuti il Bishop score e si utilizzino metodi consequenziali;
- si adotti un criterio comune di «fallimento dell'induzione»;
- si interpreti il CTG in modo uniforme;
- si dia un «valore» al parto vaginale;
- si trattino le donne in maniera egualitaria indipendentemente dal censo, dal reddito e dall'etnia;
- inoltre le gravidanze dovrebbero essere seguite con attenzione a partire dall'inizio della gestazione, provvedendo a una datazione precisa e diagnosticando tempestivamente la comparsa di ipertensione e diabete gestazionale, cosa che non è accaduta alle donne che hanno partecipato allo studio ARRIVE.

Ci sono differenze evidenti nelle dichiarazioni (statements) delle diverse società scientifiche internazionali emerse dopo la pubblicazione dello stu-



dio ARRIVE. Le dichiarazioni dell'American College of Nurse-Midwives e del College of Midwives new-zealandese ribadiscono un impegno per il normale parto fisiologico e non approvano l'induzione elettiva del travaglio per ridurre i tassi di tagli cesarei. Le dichiarazioni dell'ACOG e dell'SMFM concludono che può essere ragionevole offrire un'induzione elettiva alle donne che soddisfano i criteri specifici presenti nelle donne arruolate nello studio¹⁰. Questi sono entrambi esempi di come i punti di vista professionali differenti possono influenzare l'interpretazione sull'implementazione della ricerca.

Infine, il termine "induzione elettiva" indica che essa non è strettamente necessaria, sarebbe più accurato chiamarla induzione per ridurre il rischio di proseguimento della gravidanza (risk-reducing induction)¹¹. Alcuni autori rimarcano la necessità di una policy di induzione elettiva alle 39 settimane solo per alcune categoria di donne.

Il recente documento del NICE (NICE) sostiene che le condizioni in cui potrebbe essere vantaggiosa l'induzione elettiva a 39 settimane, per ridurre il rischio del proseguimento della gravidanza sono:

- BMI ≥ 30 Kg/m²
- Età $\geq 35^*$
- PMA
- Etnia a rischio
- Disagio sociale (donne non seguite in gravidanza o con scarsa compliance).

Raccomandazione

- **Non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare l'induzione elettiva alla 39^a settimana in assenza di comorbilità.**

Bibliografia

1. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9;379(6):513–23.
2. Main EK, Chang S-C, Cheng YW, Rosenstein MG, Lagrew DC. Hospital-Level Variation in the Frequency of Cesarean Delivery Among Nulliparous Women Who Undergo Labor Induction. *Obstetrics & Gynecology*. 2020 Dec;136(6):1179–89.
3. Tassis BMG, Ruggiero M, Ronchi A, Ramezzana IG, Bischetti G, Iurlaro E, et al. An hypothetical external validation of the ARRIVE trial in a European academic hospital. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020 Nov 18;1–8.
4. Facchinetti F, Menichini D, Perrone E. The ARRIVE trial will not "arrive" to Europe. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020 Nov 26;1–4.
5. Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. 2019 Feb;17(2):170–208.
6. Bohren MA, Hofmeyr GJ, Sakala C, Fukuzawa RK, Cuthbert A. Continuous support for women during childbirth. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Jul 6 [cited 2021 Jul 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003766.pub6>
7. Alfirevic Z, Gyte GM, Cuthbert A, Devane D. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Feb 3 [cited 2021 Jul 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006066.pub3>

* L'età materna ≥ 35 anni rappresenta 1/3 delle partorienti in Italia ed è associata a un rischio doppio di taglio cesareo rispetto alla fascia di età compresa tra i 20 e i 24 anni

8. Ragusa A, Gizzo S, Noventa M, Ferrazzi E, Deiana S, Svelato A. Prevention of primary caesarean delivery: comprehensive management of dystocia in nulliparous patients at term. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Oct;294(4):753–61.
9. Svelato A, Ragusa A, Manfredi P. General methods for measuring and comparing medical interventions in childbirth: a framework. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Dec;20(1):279.
10. SMFM Statement on Elective Induction of Labor in Low-Risk Nulliparous Women at Term: the ARRIVE Trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Jul;221(1):B2–4.
11. Ghartey J, Macones GA. 39-Week nulliparous inductions are not elective. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun;222(6):519-520.
12. Ghi T, Dall'Asta A, Fieni S. Elective induction of labour in low risk nulliparous women at term: Caution is needed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Aug;239:64-66.



5. COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE

In letteratura non esistono evidenze circa i metodi migliori per informare o dare sostegno emotivo alla donna candidata all'induzione.

I pochi studi a disposizione sottolineano la necessità di migliorare l'aspetto informativo: un'indagine condotta nel Regno Unito (UK survey) su 137 donne sottoposte a induzione ha riportato che il 32% delle donne ha valutato inadeguata l'informazione ricevuta prima dell'induzione, soprattutto circa le ragioni dell'induzione e il 46% ha riferito di non aver ricevuto informazioni sufficienti circa il metodo di induzione. Da un'altra indagine nel Regno Unito su un sottogruppo di 524 donne sottoposte a induzione è emerso che circa il 35% delle donne avrebbe voluto maggiori informazioni sull'induzione e che solo il 17% delle donne sceglierebbe di essere indotta di nuovo. Un'altra indagine svolta in Scozia ha valutato la comprensione e le aspettative delle donne sottoposte a induzione del travaglio a termine, per valutare la loro esperienza e il loro grado di soddisfazione. Il 35% delle donne sono state soddisfatte dell'informazione ricevuta e alla luce dell'esperienza fatta il 40% delle donne ritiene che la velocità dell'induzione sia l'aspetto più importante in caso di una prossima induzione.

Il colloquio nell'induzione programmata dovrebbe avvenire nell'ambulatorio della gravidanza a termine e dovrebbe essere effettuato da un medico esperto.

Gli operatori sanitari dovrebbero spiegare i seguenti punti alle donne candidate all'induzione del travaglio (preferibilmente in presenza del partner):

- le ragioni per le quali l'induzione viene offerta;
- i rischi materni e fetali nel caso la donna non accettasse la proposta di induzione del travaglio;

- le modalità e il luogo ove l'induzione verrà effettuata;
- la tempistica prevista per l'induzione compresa la modalità di assistenza alla fase della induzione e al travaglio di parto indotto;
- la definizione di successo o insuccesso dell'induzione;
- eventuali strategie alternative in caso di fallimento dell'induzione;
- le modalità di sostegno e di sollievo dal dolore (ricordando che le donne sottoposte a induzione riportano un vissuto più doloroso rispetto alle donne con esordio spontaneo del travaglio);
- le opzioni alternative nel caso in cui la donna scegliesse di non essere indotta.

L'avvenuta informazione e il consenso della donna devono essere documentati in cartella. È inoltre opportuno che alla donna venga fornito materiale scritto ovviamente non sostitutivo del colloquio verbale e della personalizzazione del trattamento proposto. In caso di barriera linguistica il colloquio deve essere programmato in presenza del mediatore linguistico affinché il processo informativo sia efficace.

Raccomandazioni

- **La donna deve essere informata sull'indicazione all'induzione, sul metodo di induzione e sui rischi della procedura. Il counselling e il consenso informato devono essere documentati in cartella. Le scelte della donna devono essere considerate parte integrante nel processo assistenziale.**

Bibliografia

1. Cartwright A, et al. Mothers' experiences of induction. *BMJ*.1977; 2(6089):745-9.

2. Jacoby A, et al. Womens' preferences for and satisfaction with current procedures in childbirth: findings from a national study. *Midwifery*.1987; 3:117-24.
3. Shetty A, et al. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour – a questionnaire-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 123(1):56–61.



6. ELEMENTI CHE CONDIZIONANO IL SUCCESSO/INSUCCESSO DELL'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO

L'obiettivo della pre-induzione è quello di facilitare l'insorgenza del travaglio di parto attraverso il processo di "maturazione" della cervice¹.

Diversi studi²⁻⁹ hanno evidenziato i fattori prognostici favorevoli e sfavorevoli per il successo dell'induzione.

Fattori associati al successo della pre-induzione del travaglio di parto sono: multiparità, alta statura (più di 165 cm), età gestazionale a termine, peso fetale <4kg, etnia bianco-ispanica, età materna <35 anni e madri non obese (BMI <30 kg/m²).

Per converso, indici predittivi indipendenti e significativi di rischio di fallimento dell'induzione sono: età materna >35 anni, nulliparità, età gestazionale <37 settimane, BMI pre-gravidico >25 kg/m², BMI al parto >40 kg/m², peso fetale stimato >4 Kg, etnia afro-americana e indice di Bishop (IB) sfavorevole (IB <4, dilatazione <1 cm, appiattamento ≤50%).

Evidenze contrastanti sono state osservate per: rottura prematura delle membrane, incremento ponderale durante la gravidanza, peso prima del travaglio, diabete gestazionale, pre-eclampsia e peso del neonato.

È stato proposto un sistema di classificazione, così come quello di Robson per i tagli cesarei, anche per le donne che vanno incontro ad ITP¹⁰. Prendendo in considerazione 5 variabili (parità, epoca gestazionale, numero di feti, presentazione dei feti e pregresso TC) gli Autori hanno raggruppato le donne in 10 diversi gruppi senza tener conto dell'indicazione per l'ITP. Lo scopo di questo sistema di classificazione è di facilitare il monitoraggio e la comparazione tra i tassi di ITP all'interno degli Istituti e tra le diverse popolazioni, analizzarne l'andamento nel tempo, comparare gli esiti materno-perinatali allo scopo di offrire

uno strumento clinico per misurare la qualità dei risultati.

Tuttavia, gli Autori sottolineano la mancanza di consenso internazionale sulle indicazioni all'ITP e l'influenza delle diverse condizioni mediche materno-fetali sugli esiti. Le limitazioni delle classificazioni basate sulle indicazioni mediche per le donne che vanno incontro ad ITP contribuiscono alla controversia e all'incertezza nell'interpretare gli esiti materno-fetali dopo ITP.

Pertanto, l'applicabilità clinica di questa classificazione richiede ulteriori ricerche.

Valutazione della Cervice Uterina

Il criterio di selezione delle donne da trattare con le diverse metodiche di pre-induzione si basa essenzialmente sul grado di maturazione cervicale.

Il metodo più comunemente usato per la valutazione della cervice e l'indice di Bishop (IB) (Tab. 1). Tale sistema prende in considerazione le caratteristiche intrinseche della cervice uterina (lunghezza, posizione, appiattamento e consistenza) e il livello della parte presentata nello scavo pelvico^{11,12}.

L'IB ha permesso una standardizzazione della valutazione del grado di maturazione cervicale: più alto è il punteggio, maggiore è la probabilità di successo dell'induzione del travaglio di parto¹¹. Il più importante criterio dell'IB nel predire il successo dell'induzione è rappresentato dalla dilatazione cervicale¹².

La sensibilità dell'IB nel predire un parto vaginale è del 75% con un valore predittivo positivo compreso tra 83 e 84%, tuttavia gode di bassa specificità e basso valore predittivo negativo.

È bene stratificare le donne con IB sfavorevole, in quanto il rischio di fallimento dell'induzione au-

Tabella 1. Indice di Bishop (IB) modificato

Punteggio	Dilatazione (cm)	Posizione	Appianamento % Lunghezza (cm)	Consistenza	Stazione livello P.P.
0	Chiuso	Posteriore	0-30 (3 cm)	Rigida	-3
1	1-2	Intermedia	40-50 (2 cm)	Media	-2
2	3-4	Anteriore	60-70 (1 cm)	Soffice	-1/0
3	5-6	-	≥80 (0 cm)	-	+1/+2

menta in maniera inversamente proporzionale al valore di IB^{13,14}:

- IB ≥7 è considerato favorevole per l'induzione, associato ad alta probabilità di parto vaginale tra donne indotte e donne in travaglio spontaneo
- IB ≤6 è considerato sfavorevole per l'induzione e suggerisce di far precedere all'induzione un metodo di maturazione cervicale¹⁵.

L'IB è una metodica soggettiva con notevole variabilità inter-operatore e soprattutto non è in grado di valutare, nei punteggi sfavorevoli, lo stato dell'orifizio uterino interno (OUI) quando l'orifizio uterino esterno (OUE) è chiuso. Pertanto, negli ultimi anni sono stati condotti studi sull'accuratezza dell'ecografia trans-vaginale (ETV) nello studio della lunghezza della cervice uterina e sulle caratteristiche dell'OUI. La limitazione degli studi sull'utilizzo dell'ETV è data dall'esiguità del numero dei casi, dal livello sperimentale degli studi e dall'impossibilità dell'ETV di valutare la consistenza della cervice per cui è stata proposta, come tecnica complementare all'ecografia, la "Sono-Elastografia", che è una metodica non invasiva che mappa le proprietà elastiche dei tessuti¹⁶. Diversi Autori¹⁷⁻¹⁹ hanno rimarcato che l'elastografia è una metodica innovativa ed oggettiva nella valutazione della consistenza della cervice uterina, tuttavia, gli stessi studi sottolineano la necessità di ulteriori lavori con un numero maggiore di donne e la necessità di

standardizzazione dell'acquisizione delle immagini. In ultima analisi, l'elastografia allo stato dell'arte non è raccomandata per la valutazione routinaria della cervice uterina prima della pre-induzione.

Negli ultimi anni²⁰ è inoltre emerso un nuovo parametro ecografico chiamato "angolo uterocervicale" (UCA) il quale è stato identificato come strumento predittivo per il successo dell'induzione del travaglio. Tuttavia i dati sono ancora troppo limitati per introdurre questa tecnica nell'uso clinico.

Raccomandazioni

- Per la valutazione clinica prima e durante un'ITP è raccomandato l'utilizzo dell'indice di Bishop
- L'utilizzo routinario dell'ecografia trans-vaginale per valutare il grado di maturazione cervicale non è raccomandato

Bibliografia

1. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2009 Aug;114(2):386-97.
2. Crane JMG. Factors Predicting Labor Induction Success: A Critical Analysis: *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2006 Sep;49(3):573-84.
3. Peregrine E, O'Brien P, Omar R, Jauniaux E. Clinical and Ultrasound Parameters to Predict the Risk of Cesarean Delivery After Induction of Labor: *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Feb;107(2, Part 1):227-33.

4. Melamed N, Ben-Haroush A, Kremer S, Hod M, Yogev Y. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010 Jun;23(6):536–40.
5. Marroquin GA, Tudorica N, Salafia CM, Hecht R, Mikhail M. Induction of labor at 41 weeks of pregnancy among primiparas with an unfavorable Bishop score. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Nov;288(5):989–93.
6. Ennen CS, Bofill JA, Magann EF, Bass JD, Chauhan SP, Morrison JC. Risk Factors for Cesarean Delivery in Preterm, Term and Post-Term Patients Undergoing Induction of Labor with an Unfavorable Cervix. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(2):113–7.
7. Ehrenthal DB, Jiang X, Strobino DM. Labor Induction and the Risk of a Cesarean Delivery Among Nulliparous Women at Term. *Obstetrics & Gynecology*. 2010 Jul;116(1):35–42.
8. Coonrod DV, Drachman D, Hobson P, Manriquez M. Nulliparous term singleton vertex cesarean delivery rates: institutional and individual level predictors. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 Jun;198(6):694.e1-694.e11.
9. Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, Wing DA. Factors Predicting Successful Labor Induction With Dinoprostone and Misoprostol Vaginal Inserts. *Obstetrics & Gynecology*. 2009 Aug;114(2):261–7.
10. Nippita T, Khambalia A, Seeho S, Trevena J, Patterson J, Ford J, et al. Methods of classification for women undergoing induction of labour: a systematic review and novel classification system. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2015 Sep;122(10):1284–93.
11. Bishop EH. PELVIC SCORING FOR ELECTIVE INDUCTION. *Obstet Gynecol*. 1964 Aug;24:266–8.
12. Burnett JE. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. *Obstet Gynecol*. 1966 Oct;28(4):479–83.
13. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J, Corbett T, Leduc D, et al. Induction of Labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013 Sep;35(9):840–57.
14. Xenakis E, Piper J, Conway D, Langer O. Induction of labor in the nineties: Conquering the unfavorable cervix. *Obstetrics & Gynecology*. 1997 Aug;90(2):235–9.
15. Wormer KC, Bauer A, Williford AE. Bishop Score. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 May 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470368/>
16. Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, Spratt SR, Zuurbier RA, Magnant CM, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):79–86.
17. Swiatkowska-Freund M, Preis K. Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jul;38(1):52–6.
18. Hwang HS, Sohn IS, Kwon HS. Imaging Analysis of Cervical Elastography for Prediction of Successful Induction of Labor at Term. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2013 Jun;32(6):937–46.
19. Muscatello A, Di Nicola M, Accurti V, Mastrocola N, Franchi V, Colagrande I, et al. Sonoelastography as Method for Preliminary Evaluation of Uterine Cervix to Predict Success of Induction of Labor. *Fetal Diagn Ther*. 2013 Nov 13;35(1):57–61.
20. Dagdeviren E, Aslan Çetin B, Aydogan Mathyk B, Koroglu N, Topcu EG, Yuksel MA. Can uterocervical angles successfully predict induction of labor in nulliparous women? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018 Sep;228:87–91.

7. FALLIMENTO DELL'INDUZIONE

Una definizione univoca per la “fallita induzione” non esiste. Tra le varie definizioni, quella che trova maggior consenso è la seguente: mancato raggiungimento della fase attiva del travaglio, intesa come attività contrattile efficace e regolare (2-4 contrazioni/10 min) con collo raccorciato almeno all'80% e con progressiva dilatazione dai 5 cm, dopo almeno 15 ore di infusione ossitocica a membrane rotte (spontaneamente o con amnioressi)¹⁻⁵. Recentemente la letteratura inglese ha sottolineato la necessità di sostituire il termine fallimento (Failed) con il termine insuccesso (Unsuccessful) questo per rimuovere l'aura negativa insita nel termine “fallimento”⁶. Gli estensori di questa raccomandazione hanno pensato di non adottare questo cambiamento e di mantenere la dizione statunitense di “fallimento di induzione”³.

Dal momento in cui il travaglio di una donna indotta diventa attivo la sua progressione dovrebbe essere paragonabile a quella di donne con travaglio spontaneo, o addirittura più rapida^{1,2,7,8}.

Il problema più annoso riguarda la tempistica: quanto tempo si deve attendere prima di poter decretare il fallimento di un'induzione?

La maggior parte delle Linee Guida^{9,10} non specifica un intervallo tra inizio induzione e parto e non esiste nemmeno un consenso universale su quella che dovrebbe essere la durata della fase latente o di quella attiva del travaglio, come dettagliatamente trattato nel consenso ACOG-SMFM sulla prevenzione in sicurezza del Taglio Cesareo primario¹¹ e sul documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità⁴.

Cercando di stabilire una percentuale condivisa di diagnosi di fallite induzioni, ci si trova di fronte a dati assolutamente inattendibili: una revisione frutto di una estesa ricerca bibliografica³ ha trovato soltanto 7 studi prospettici osservazionali nei quali l'e-

sito principale (5 studi) o l'esito secondario (2 studi) è stato il mancato raggiungimento della fase attiva del travaglio. Prendendo in considerazione soltanto i casi con cervice sfavorevole la percentuale di “fallite induzioni” fluttuava tra il 9.4% e il 33%. Da segnalare che in 3 dei 7 studi inclusi, nonostante fosse stata diagnosticata una fallita induzione il parto era avvenuto per via vaginale.

Nell'intento di uniformare il criterio di fallita induzione è altresì importante non confondere la maturazione cervicale con l'induzione del travaglio. La maturazione cervicale è generalmente definita come il preludio all'insorgenza del travaglio.

Un approccio per diagnosticare la fallita induzione è basato sulla durata della fase latente che è caratterizzata dalla presenza di contrazioni dolorose percepite dalla donna non accompagnate da modificazioni del segmento di chiusura.

La misurazione del tempo, dovrebbe partire da quando ha inizio la stimolazione con amniorexi e ossitocina. Come si osserva in un recente studio⁵ condotto su 10.677 donne nullipare indotte, il 96.4% delle stesse entra in fase attiva di travaglio entro 15 ore dopo aver iniziato l'ossitocina e dopo aver rotto le membrane.

Da diversi studi^{1,8} emerge che il 67-86% delle donne entrate in travaglio attivo entro 12 ore dall'inizio dell'induzione partoriscono per via vaginale, tale percentuale scende al 31-33% nelle donne che hanno raggiunto una fase attiva dopo 18 ore.

Esiti materni avversi (corionamniositi, endometriti ed emorragie post-partum) sono statisticamente più frequenti al crescere della durata della fase latente, tuttavia l'assoluto aumento in termini di frequenza è relativamente piccolo^{5,8}.

Da quanto detto consegue che, nel caso in cui l'induzione del travaglio con infusione ossitocica venga preceduta da maturazione cervicale



con prostaglandine o con induzione meccanica, l'intervallo di tempo necessario ad ottenere delle modificazioni cervicali che permettano di iniziare l'infusione con ossitocina non deve essere considerato ai fini della diagnosi di fallita induzione.

Dopo avere terminato un ciclo di induzione, le opzioni gestionali includono:

- offrire, se clinicamente appropriato, un congruo periodo di riposo e quindi rivalutare la donna;
- offrire un ulteriore ciclo di induzione (la tempistica e le modalità dovrebbero dipendere dalla situazione clinica e dalla preferenza della donna);
- offrire taglio cesareo qualora la donna non desideri sottoporsi a un secondo ciclo di induzione.

In quest'ultimo caso l'eventuale indicazione al taglio cesareo non dovrà essere la "fallita induzione" ma il "rifiuto di proseguire o completare la procedura".

Raccomandazioni

- **Si ritiene ragionevole definire l'induzione fallita qualora non si riesca a raggiungere una fase attiva del travaglio, intesa come attività contrattile efficace e regolare (2-4 contrazioni/10 min) con collo raccorciato di almeno l'80% e con progressiva dilatazione dai 5 cm, dopo almeno 15 ore di infusione ossitocica e membrane rotte (spontaneamente o amniorexi)**
- **Qualora la donna rifiuti un ulteriore ciclo di maturazione cervicale o la prosecuzione dell'induzione con ossitocina, l'eventuale ricorso al taglio cesareo non è per "fallita induzione" ma per "rifiuto di proseguire o completare la procedura di induzione"**

Bibliografia

1. Simon CE, Grobman WA. When Has an Induction Failed?: *Obstetrics & Gynecology*. 2005 Apr;105(4):705-9.
2. Rouse DJ, Weiner SJ, Bloom SL, Varner MW, Spong CY, Ramin SM, et al. Failed Labor Induction: Toward an Objective Diagnosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Feb;117(2):267-72.
3. Baños N, Migliorelli F, Posadas E, Ferreri J, Palacio M. Definition of Failed Induction of Labor and Its Predictive Factors: Two Unsolved Issues of an Everyday Clinical Situation. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38(3):161-9.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who recommendations on intrapartum care for a positive childbirth experience. Place of publication not identified: WORLD HEALTH ORGANIZATION; 2018.
5. Grobman WA, Bailit J, Lai Y, Reddy UM, Wapner RJ, Varner MW, et al. Defining failed induction of labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018 Jan;218(1):122.e1-122.e8.
6. NICE guideline. Inducing labour. November 2021. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng207. Last access: 15.11.2021
7. Xenakis E, Piper J, Conway D, Langer O. Induction of labor in the nineties: Conquering the unfavorable cervix. *Obstetrics & Gynecology*. 1997 Aug;90(2):235-9.
8. Rouse D. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstetrics & Gynecology*. 2000 Nov;96(5):671-7.
9. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2009 Aug;114(2):386-97.
10. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J, Corbett T, Leduc D, et al. Induction of Labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013 Sep;35(9):840-57.
11. Obstetric Care Consensus No. 1: Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 2014 Mar;123(3):693-711.

8. INDICAZIONI ALL'ITP E INDUZIONE DEL TRAVAGLIO IN CIRCOSTANZE CLINICHE SPECIFICHE

Non esistono indicazioni assolute all'induzione del travaglio di parto ed è piuttosto carente anche il consenso sull'appropriatezza di alcune indicazioni potenzialmente accettabili. Tutto ciò riflette la scarsità di evidenza di alta qualità in base alla quale formulare raccomandazioni sul ricorso all'ITP in circostanze cliniche specifiche (1). D'altra parte si sta diffondendo molto rapidamente tra i ginecologi la percezione, vera o falsa che sia, che si tratti di un intervento medico relativamente sicuro, specialmente se la donna è a termine e che possa essere affrontato in qualsiasi condizione clinica nella quale l'attesa implica un potenziale aumentato rischio materno o fetale di esito avverso più o meno rilevante.

Questa percezione peraltro, è rafforzata da una serie di studi pubblicati negli ultimi anni, che riportano esiti materni e fetali migliori con un ITP a termine, anche in casi nei quali non vi è alcuna specifica indicazione medica che richieda l'espletamento del parto (2–6). Esiste consenso sull'offerta dell'ITP in 3 circostanze specifiche:

- la gravidanza post-termine e la prevenzione della gravidanza protratta
- la rottura intempestiva delle membrane a termine
- la morte endouterina fetale.

Vi sono inoltre, altre complicanze della gravidanza, che nonostante la carenza di evidenze di alta qualità, nella pratica costituiscono indicazione relativa all'ITP. In ordine di frequenza o di rilevanza sono:

- i disordini ipertensivi;
- la restrizione della crescita fetale/SGA;
- la colestasi gravidica;
- l'oligoamnios e il Polidramnios;
- il diabete;
- l'eccessiva crescita fetale (LGA);
- la gravidanza gemellare;

- altre indicazioni come la richiesta materna, motivi logistici o sociali.

Una condizione clinica che merita di essere trattata indipendentemente dalle indicazioni all'ITP, è l'induzione in casi di pregresso TC, per cui si rimanda alle raccomandazioni sull'assistenza al parto nelle donne precesarizzate (Raccomandazione N° 16).

Bibliografia

1. Chauhan SP, Ananth CV. Induction of Labor in the United States: A Critical Appraisal of Appropriateness and Reducibility. *Seminars in Perinatology*. 2012 Oct;36(5): 336–43.
2. Saccone G, Berghella V. Induction of labor at full term in uncomplicated singleton gestations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015 Nov;213(5):629–36.
3. Bailit JL, Grobman W, Zhao Y, Wapner RJ, Reddy UM, Varner MW, et al. Nonmedically indicated induction vs expectant treatment in term nulliparous women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015 Jan;212(1):103.e1-103.e7.
4. Darney BG, Snowden JM, Cheng YW, Jacob L, Nicholson JM, Kaimal A, et al. Elective Induction of Labor at Term Compared With Expectant Management: Maternal and Neonatal Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Oct;122(4):761–9.
5. Cheng YW, Kaimal AJ, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Induction of labor compared to expectant management in low-risk women and associated perinatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 Dec;207(6):502.e1-502.e8.
6. Stock SJ, Ferguson E, Duffy A, Ford I, Chalmers J, Norman JE. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ*. 2012 May 10;344(may10 3):e2838–e2838.



9. GRAVIDANZA POST-TERMINE E PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA PROTRATTA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come protratta "la gravidanza che continua oltre 42⁺⁰ settimane (294 giorni) dalla data di inizio dell'ultima mestruazione"¹.

L'esecuzione di un'ecografia in fase precoce di gravidanza, è utile per la corretta datazione della stessa. Tutto ciò si traduce in termini pratici nella selezione e candidatura all'IPT di gravidanze realmente post-termine con riduzione del numero complessivo di procedure. Studi epidemiologici dimostrano che vi è una tendenza all'aumento della morte fetale con l'aumentare dell'età gestazionale dalle 37 settimane²⁻⁶.

Analizzando questi studi emergono 2 sostanziali differenze tra quelli meno recenti²⁻⁴ e quelli più recenti^{5,6} e riguardano la prevalenza delle gravidanze e della morte fetale oltre il termine. Il numero dei parti oltre il termine si riduce negli studi più recenti, a 42 settimane: 5-6% vs. 0,9-4,4%. Altrettanto avviene per la morte fetale, a 42 settimane: 1,4-1,9‰ vs. 0,7-1,1‰. Da questi dati si possono desumere due riflessioni:

- 1) le donne che al giorno d'oggi arrivano a 41 e 42 settimane sono meglio datate e più selezionate e quindi numericamente minori rispetto al passato;
- 2) la mortalità fetale a 41 e 42 settimane è molto bassa ed è praticamente impensabile proporre uno studio con sufficiente potenza statistica per dimostrare che un intervento qualsiasi riduca ulteriormente la MEF.

In conclusione, nonostante nelle metanalisi e negli studi a disposizione²⁻⁴, non vi è sufficiente evidenza di alta qualità per fornire una forte raccomandazione sul timing dell'offerta dell'induzione in gravidanze non complicate che evolvono oltre le

41 settimane. Tenendo sempre in conto che il 75% delle donne che arrivano a 41 settimane entreranno spontaneamente in travaglio entro le 42⁺⁰, si segnala che la maggior parte delle linee guida internazionali suggerisce di offrire l'IPT tra 41⁺⁰ e 42⁺⁰ settimane.

Raccomandazioni

- **Si ritiene opportuno offrire l'induzione al travaglio di parto a tutte le donne tra 41⁺⁰ e 42⁺⁰ settimane**

Bibliografia

1. ACOG Practice Bulletin #55: Management of Post-term Pregnancy: Obstetrics & Gynecology. 2004 Sep;104(3):639-46.
2. Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. BJOG:An international journal of O&G. 1998 Feb;105(2):169-73.
3. Smith GCS. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2001 Feb;184(3):489-96.
4. Divon MY, Ferber A, Sanderson M, Nisell H, Westgren M. A functional definition of prolonged pregnancy based on daily fetal and neonatal mortality rates: Editorial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004 May;23(5):423-6.
5. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Risk of Stillbirth and Infant Death Stratified by Gestational Age: Obstetrics & Gynecology. 2012 Jul;120(1):76-82.
6. Weiss E, Krombholz K, Eichner M. Fetal mortality at and beyond term in singleton pregnancies in Baden-Wuerttemberg/Germany 2004-2009. Arch Gynecol Obstet. 2014 Jan;289(1):79-84.

10. ROTTURA PREMATURA DELLE MEMBRANE A TERMINE (PROM ≥37 SETTIMANE DI AMENORREA)

Nel parto a decorso fisiologico le membrane si rompono spontaneamente alla fine del periodo dilatante, a dilatazione pressoché completa, causando una rottura *tempestiva*. La rottura è detta *intempestiva* se si verifica prima e in particolare può essere *precoce*, se si verifica durante il travaglio prima della dilatazione completa o *prematuro*, se avviene prima dell'insorgenza del travaglio. Questo ultimo evento occorre in circa l'8% delle gravidanze a termine e nell'80-95% dei casi il travaglio insorge spontaneamente entro le 94-107 ore con una media entro le 33 ore¹. La più grave conseguenza delle PROM è l'infezione intrauterina, la cui possibilità aumenta con la durata della rottura delle membrane. Ad oggi non sono disponibili nella pratica clinica test o esami di laboratorio in grado di prevedere l'insorgenza di infezioni². Un'accurata valutazione dell'epoca gestazionale e conoscenza dei rischi materni, fetali e neonatali sono essenziali per una valutazione appropriata, counselling e gestione delle donne con PROM.

Implicazioni materne e fetali

- Rischio infettivo materno e fetale;
- potenziale rischio di patologia del funicolo (prolasso e compressione);
- distacco di placenta;
- ospedalizzazione prolungata;
- vissuto materno.

Numerosi studi sono stati condotti nel tentativo di comprendere la migliore gestione nelle donne con PROM, tenendo conto che se da una parte l'induzione del travaglio ha come scopo quella di diminuire la morbidity materno-fetale in termini di infezione intrauterina e sepsi neonatale, dall'altra, una condotta d'attesa potrebbe determinare una

riduzione del rischio di tagli cesarei e limitare un'eventuale induzione non necessaria.

Il TERMPROM Study, condotto su 5041 donne con rottura delle membrane >37 settimane ha paragonato in quattro diversi gruppi di randomizzazione (induzione con ossitocina, attesa/induzione con ossitocina; induzione con prostaglandine, attesa/induzione con prostaglandine) il rischio di infezione neonatale e il ricorso al taglio cesareo. Le differenze tra i gruppi non sono risultate significative per i principali esiti oggetto dello studio: infezioni neonatali e ricorso al taglio cesareo. Nel gruppo induzione con ossitocina si è registrata la riduzione del rischio di infezioni materne, con minor numero di esplorazioni vaginali, minore esposizione ad antibiotici durante il travaglio, minore rischio di febbre nel post partum rispetto agli altri gruppi. Inoltre, le donne che venivano indotte esprimevano maggiore soddisfazione rispetto al gruppo di attesa³.

Ad oggi la frequenza esatta delle infezioni neonatali non è conosciuta. I principali fattori indipendenti correlati al rischio di infezione neonatale sono: la diagnosi clinica di corionamniosite (OR 5.89, $p < 0.0001$), la colonizzazione materna da Streptococco gruppo B (vs negativo o sconosciuto, OR 3.08, $p < 0.0001$), il numero di esplorazioni vaginali (7-8 vs 0-2, OR 2.37, $p = 0.04$), la durata della rottura delle membrane (24-48 ore vs <12 ore, OR 1.97, $p = 0.02$; >48 ore vs <12 ore OR 2.25, $p = 0.01$)⁴. I principali determinanti per il rischio di taglio cesareo sono stati, oltre al luogo in cui è avvenuto il parto: la nulliparità (OR 2.81), la durata del travaglio >12 ore vs <6 ore (OR 2.78), pregresso taglio cesareo (OR 2.75), analgesia epidurale (OR 2.66)⁵.

La metanalisi proposta da Dare et al. include



oltre al TERMPROM Study, altri 11 trials per un totale di 6814 casi, riaffermando i risultati dello studio stesso e suggerendo la necessità di informare adeguatamente le donne sulla condotta da adottare non essendoci differenze conclusive tra la condotta di attesa e l'induzione del travaglio⁶.

Al contrario, la metanalisi di Middleton et al., che include 23 studi randomizzati (8615 donne), dimostra che l'induzione del travaglio riduce il tempo tra la rottura delle membrane e il parto e di conseguenza la percentuale di corionamniosite, endometriti e il ricorso alla terapia intensiva neonatale senza aumentare la percentuale di tagli cesarei o parti spontanei operativi. Inoltre, si conferma come la donna viva l'induzione del travaglio in maniera più positiva rispetto ad una condotta d'attesa⁷.

La maggior parte delle linee guida internazionali definiscono, dunque, diversi intervalli tra la rottura delle membrane e l'indicazione ad iniziare l'induzione del parto.

L'ACOG e la WHO raccomandano, in caso di assenza di travaglio spontaneo, l'induzione immediata del travaglio per le donne con PROM >37 settimane, anche se una condotta di attesa potrebbe essere proposta secondo il desiderio della donna^{1,8}. Qualora, dopo adeguato counseling sui rischi di una PROM prolungata, la scelta verta su una gestione di attesa, un periodo di 12-24 h è ragionevole quando le condizioni cliniche materne e fetali sono rassicuranti. Le linee guida NICE e RCOG propongono una induzione a partire dalle 24 h dopo la rottura delle membrane in assenza di controindicazioni^{9,10}.

La French National College of Obstetricians and Gynecologists (CNGOF) riconosce 12 ore di attesa dopo rottura delle membrane come tempo per differenziare una situazione fisiologica da una situazione potenzialmente a rischio che possa giustificare l'inizio di una induzione del travaglio¹¹.

I sostanziali progressi nell'assistenza neonatale, la variabilità dei tempi e della gestione della condotta di attesa e dei neonati nei diversi studi e nello stesso TERMPROM Study hanno condotto ad un approccio, condiviso e raccomandato dalla letteratura Internazionale, di attesa di circa 24 ore e successiva induzione, salvo altra richiesta informata e consapevole della donna^{8,9,12}. In caso di tamponi vagino-rettali positivi per lo Streptococco Beta emolitico di gruppo B (SGB), in caso di PROM >37 settimane la letteratura internazionale è d'accordo nel raccomandare l'induzione immediata piuttosto che una condotta di attesa e la somministrazione di antibiotici non deve essere ritardata in attesa del travaglio^{1,10,13,14}.

In caso di assenza di travaglio spontaneo e tampone vagino rettale sconosciuto, valutare eventuali fattori di rischio (febbre >38°C; PROM >18 ore, colonizzazione materna da SGB nella precedente gravidanza, precedente neonato affetto da malattia da SGB ad esordio precoce o tardivo e urinocoltura positiva per SGB) che possano fare considerare la donna come potenzialmente positiva. In assenza di fattori di rischio e di segni evidenti di infezione o di compromissione fetale considerare la donna come negativa e comportarsi come raccomandato in precedenza¹⁵.

In tutte le donne con diagnosi di PROM, l'epoca gestazionale, la presentazione e il benessere fetale dovrebbero essere prontamente determinati. Qualora si scelga una condotta di attesa, la gestione clinica materno-fetale deve provvedere alla misurazione della temperatura corporea ogni quattro ore, monitoraggio cardiocografico secondo i protocolli locali, valutazione dei movimenti fetali attivi al ricovero e successivamente ogni 24 h, verifica del colore del liquido amniotico, con raccomandazione alla donna di segnalare modificazioni dell'uno e/o degli altri^{9,11,15}.

La visita ostetrica dovrebbe essere evitata fino alla diagnosi di travaglio in quanto incrementa il rischio di infezione e non aggiunge informazioni rispetto alla visualizzazione del liquido amniotico con lo speculum^{1,17,18}.

Lo Streptococco Beta emolitico di gruppo B rimane la principale causa di sepsi neonatale che ha un'incidenza di 0.3-3% per 1000 nati vivi, oltre a essere la causa principale di infezione materna in gravidanza e nel postpartum. Grazie alla profilassi intrapartum è stata osservata una riduzione dell'80% di sepsi neonatali. I principali fattori di rischio di sepsi neonatale sono la prematurità e la prolungata rottura di membrane^{19,20}.

Ad oggi esistono poche prove sugli effetti dell'antibiotico-profilassi materna in caso di PROM prolungata sulla percentuale di infezioni ed i risultati spesso sono contraddittori⁹.

Nel 2015 la metanalisi di Saccone e coll., basandosi su 5 studi randomizzati per un totale di 2699 donne, conclude che nelle donne con una durata della rottura di membrane >12h vi è una riduzione della morbidità materna in termini di infezione intrauterina (2.9% vs 6.1%, (RR 0.49, IC 95% [0.27 a 0.91]) ed endometrite 0% vs 2.2% (RR 0.12, IC 95% [0.02 a 0.62]) nel gruppo che riceveva l'antibiotico-profilassi rispetto al gruppo placebo²¹.

In considerazione di ciò, la maggior parte delle società scientifiche raccomandano che, in caso di tamponi vagino-rettali per SGB negativo o sconosciuto, di instaurare un'antibiotico-profilassi a partire dalle 12 ore dalla rottura delle membrane^{11,14}, dopo 18h dalla rottura per l'ACOG, RCOG e CDC^{13,22}.

Bisogna tenere in considerazione che la profilassi antibiotica è ottimale se somministrata almeno 4 ore prima del parto, quindi si suggerisce di programmare le varie procedure, tenendo conto di questo intervallo. Per le modalità di induzione in casi di PROM si rinvia al capitolo "Metodi per l'induzione del travaglio di parto".

Rottura prematura delle membrane pretermine (pPROM <37 settimane di gestazione)

La rottura prematura delle membrane in epoca gestazionale <37 settimane viene definita come rottura prematura delle membrane pretermine (pPROM).

La pPROM si verifica in circa il 2% delle gravidanze, con insorgenza del parto pretermine in circa il 40% dei casi²⁷, nel 15-20% si complica con infezioni nel post partum, nel 2-5% dei casi con distacco di placenta. Infezioni o patologie del funicolo contribuiscono per l'1-2% delle morti fetali^{22,24}. Le donne con infezione intrauterina partoriscono prima e il rischio di mortalità perinatale è quattro volte maggiore nei casi complicati da sepsi^{25,26}. La gestione di tale evenienza è a tutt'oggi controversa e varia a seconda dell'epoca gestazionale in cui si verifica, la storia ostetrica attuale e pregressa, le condizioni cliniche materne e fetali, inoltre, un adeguato counseling ostetrico-neonatologico con la donna sono cruciali per stabilire il timing e la modalità del parto.

In una metanalisi di 12 studi randomizzati che include 3617 donne conclude che nelle donne con pPROM ad un'epoca gestazionale <34 settimane una condotta di attesa dovrebbe essere perseguita qualora non ci siano controindicazioni materno-fetali. Sebbene non ci siano state differenze in termini di sepsi neonatale, l'induzione immediata del parto fu associata ad un più alto rischio di distress respiratorio neonatale, necessità di ventilazione, aumento della mortalità neonatale, ricovero in terapia intensiva neonatale e probabilità di taglio cesareo²⁷. La condotta d'attesa in assenza di complicanze o di insorgenza di travaglio spontaneo è generalmente raccomandata^{23,28}.

Dalle 34⁺⁰ fino alle 36⁺⁶ settimane in caso di rottura delle membrane accertata, l'opportunità



di indurre il travaglio di parto va attentamente valutata con la donna e il neonatologo tenendo conto delle problematiche clinico organizzative, sottolineando come l'insorgenza di complicanze infettive possa essere comunque subdola e non preventivamente diagnosticabile, il rischio di sofferenza respiratoria è ridotto sebbene i nati <37 settimane siano comunque più fragili e a maggior rischio di complicanze e degenza ospedaliera^{26,29}. Un trial randomizzato controllato multicentrico è stato condotto recentemente in gravidanze late preterm (34⁺⁰ a 36⁺⁶ settimane) con pPROM. Sono state allocate 924 donne nel braccio "parto immediato" e 915 nel braccio "management d'attesa". La sepsi neonatale è stata evidenziata nel 2% dei casi nel gruppo parto immediato e nel 3% dei casi nel gruppo management d'attesa (p=N.S.). L'esito composito secondario di morbilità e mortalità neonatale è risultato del 8% nel gruppo parto immediato versus 7% nel gruppo management d'attesa (p=N.S.). I neonati nel gruppo parto immediato comunque, hanno manifestato una maggiore frequenza di distress respiratorio, di ricorso alla ventilazione meccanica ed hanno soggiornato più a lungo in terapia intensiva neonatale rispetto ai neonati nel gruppo management d'attesa. Nel gruppo di management d'attesa è stato riscontrato un maggiore rischio di emorragia ante ed intra-partum, di iperpiressia, del ricorso ad antibiotici postpartum e di ricovero più lungo, mentre il rischio di parto cesareo è risultato significativamente minore³⁰. Questi risultati sono stati confermati da una metanalisi di Quist-Nelson J. et al. dimostrando che non vi erano differenze significative in termini di sepsi neonatale tra management di attesa e induzione immediata del parto, ma quest'ultima risultava in una più alta percentuale di sindrome da distress respiratorio, ricovero in terapia intensiva neonatale e taglio cesareo³¹.

L'ACOG e il ROCCG raccomandano che nelle donne con pPROM ad un'epoca gestazionale compresa tra 34⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane e tamponi vagino-rettali sconosciuti o negativi, una condotta di attesa fino alle 36⁺⁶ settimane potrebbe essere proposta ed è associata ad un miglior esito materno-fetale. Il timing del parto dovrebbe essere sempre deciso in base ad un'accurata valutazione clinica e preferenza della donna. Mentre, in caso di tamponi vagino-rettali positivi per SGB nell'attuale o precedente gravidanza le donne potrebbero beneficiare di un'induzione immediata del parto, riducendo il rischio di infezione neonatale come dimostrato da un largo studio multicentrico randomizzato (PPROMEXIL I-II)^{10,21,32-34}.

In conclusione, in casi di pPROM tra 34⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane, in assenza di segni evidenti di infezione o di compromissione fetale, una condotta di attesa con sorveglianza del benessere materno e fetale dovrebbe essere perseguita, dopo adeguato counseling con la donna^{30,31}. In caso di condotta di attesa il parto non deve essere ritardato oltre le 37 settimane di gestazione²⁸.

Raccomandazioni

PROM ≥37 settimane

- **In caso di assenza di travaglio spontaneo e tampone vagino rettale negativo per SGB, dopo adeguato counselling e con adeguata profilassi antibiotica, sia la condotta di attesa che l'induzione immediata sono opzioni accettabili. Qualora, dopo adeguato counseling sui rischi di una PROM prolungata, la scelta verta su una gestione di attesa, un periodo di 12-24 h è ragionevole quando le condizioni cliniche materne e fetali lo consentono.**
- **In caso di assenza di travaglio spontaneo e tampone vagino-rettale positivo per SGB,**

si raccomanda l'induzione immediata del travaglio.

- In caso di assenza di travaglio spontaneo e tampone vagino rettale sconosciuto, valutare eventuali fattori di rischio (febbre >38°C; PROM >18 ore, colonizzazione materna da SGB nella precedente gravidanza, precedente neonato affetto da malattia da SGB ad esordio precoce o tardivo e uricolotura positiva per SGB) che possano fare considerare la donna come potenzialmente positiva. In assenza di fattori di rischio e di segni evidenti di infezione o di compromissione fetale considerare la donna come negativa e comportarsi come raccomandato in precedenza.

PROM <37 settimane

- Tra 34⁺⁰ e 36⁺⁶ settimane, in assenza di segni evidenti di infezione o di compromissione fetale, una condotta di attesa con sorveglianza del benessere materno e fetale dovrebbe essere perseguita, dopo adeguato counseling con la donna, salvo che la donna non desideri diversamente. In caso di condotta di attesa il parto non deve essere ritardato oltre le 37 settimane di gestazione.
- In caso di tamponi vagino-rettali positivi per SGB nell'attuale o precedente gravidanza le donne potrebbero beneficiare di un'induzione immediata del parto

Biibliografia

1. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstetrics & Gynecology*. 2020 Mar;135(3):e80–97.
2. Smith GCS. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001 Feb;184(3):489–96.
3. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of Labor Compared with Expectant Management for Prelabor Rupture of the Membranes at Term. *N Engl J Med*. 1996 Apr 18;334(16):1005–10.
4. Seaward PGR, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International Multicenter Term PROM Study: Evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998 Sep;179(3):635–9.
5. Peleg D. Predictors of cesarean delivery after prelabor rupture of membranes at term. *Obstetrics & Gynecology*. 1999 Jun;93(6):1031–5.
6. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady V, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2021 May 17]. p. CD005302.pub2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005302.pub2>
7. Middleton P, Shepherd E, Flenady V, McBain RD, Crowther CA. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Jan 4 [cited 2021 May 17]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005302.pub3>
8. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. [Internet]. 2011 [cited 2021 May 17]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf
9. National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain). Intrapartum care for healthy women and babies. [Internet]. 2014 [cited 2021 May 17]. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg190/resources/intrapartum-care-for-healthy-women-and-babies-35109866447557>

10. Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. *BJOG: Int J Obstet Gy.* 2017 Nov;124(12):e280–305.
11. Bouchghoul H. Rupture des membranes à terme avant travail. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF — Prise en charge initiale. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 2020 Jan;48(1):24–34.
12. Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, Keeton K, King V. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2009 Apr;116(5):626–36.
13. Money D, Allen VM. No 298 - Prévention de l'infection néonatale à streptocoques du groupe B d'apparition précoce. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2018 Aug;40(8):e675–86.
14. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Term Prelabour Rupture of Membranes (Term PROM). 2020.
15. Ribera et al. Risk factors associated with the colonization of group b streptococcus during pregnancy: preliminary results. *BMC Nursing* 2015 14(Suppl 1):S5.
16. Ismail AQT, Lahiri S. Management of prelabour rupture of membranes (PROM) at term. *Journal of Perinatal Medicine [Internet].* 2013 Jan 1 [cited 2021 May 17];41(6). Available from: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2013-0078/html>
17. Alexander JM, Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, et al. The impact of digital cervical examination on expectantly managed preterm rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2000 Oct;183(4):1003–7.
18. Munson LA, Graham A, Koos BJ, Valenzuela GJ. Is there a need for digital examination in patients with spontaneous rupture of the membranes? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1985 Nov;153(5):562–3.
19. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *The Lancet.* 2017 Oct;390(10104):1770–80.
20. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2015 May 3;28(7):766–82.
21. Saccone G, Berghella V. Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2015 May;212(5):627.e1-627.e9.
22. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstetrics & Gynecology.* 2020 Feb;135(2):e51–72.
23. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2011 Jan;204(1):48.e1-48.e8.
24. Ramsey PS, Lieman JM, Brumfield CG, Carlo W. Chorioamnionitis increases neonatal morbidity in pregnancies complicated by preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005 Apr;192(4):1162–6.
25. Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, Kaplan B, Yogevev Y. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2009 Nov;22(11):1051–6.
26. RCOG. Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Green-top Guideline No. 44. 2010 Oct;
27. Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al. Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2017 Mar 3 [cited 2021 May 17]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004735.pub4>
28. SIGO, AOGOI, AGUI; Fondazione Confalonieri Ragonese, Gestione del parto pretermine. Raccomandazioni. Available at: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/10/LG_GestionePartoPretermine.pdf. Last access: 24.08.2021
29. van der Ham DP, Vijgen SMC, Nijhuis JG, van Beek JJ,

- Opmeer BC, Mulder ALM, et al. Induction of Labor versus Expectant Management in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes between 34 and 37 Weeks: A Randomized Controlled Trial. Middleton P, editor. PLoS Med. 2012 Apr 24;9(4):e1001208.
30. Morris JM, Roberts CL, Bowen JR, Patterson JA, Bond DM, Algert CS, et al. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016 Jan;387(10017):444–52.
31. Quist-Nelson J, de Ruigh AA, Seidler AL, van der Ham DP, Willekes C, Berghella V, et al. Immediate Delivery Compared With Expectant Management in Late Preterm Prelabor Rupture of Membranes: An Individual Participant Data Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Feb;131(2):269–79.
32. Practice Bulletin No. 172: Premature Rupture of Membranes. *Obstetrics & Gynecology*. 2016 Oct; 128(4): e165–77.
33. Thomson A, the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Pre labour Rupture of Membranes from 24⁺⁰ Weeks of Gestation: Green-top Guideline No. 73. *BJOG: Int J Obstet Gy* [Internet]. 2019 Aug [cited 2021 May 17];126(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1471-0528.15803>
34. Tajik P, van der Ham D, Zafarmand M, Hof M, Morris J, Franssen M, et al. Using vaginal Group B *Streptococcus* colonisation in women with preterm premature rupture of membranes to guide the decision for immediate delivery: a secondary analysis of the PPROMEXIL trials. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2014 Sep;121(10):1263–72.

11. MORTE INTRAUTERINA FETALE

Per quanto concerne l'induzione nelle donne con morte intrauterina fetale, si rimanda alla specifica raccomandazione che sarà pubblicata dalla Fondazione Ragonese nel 2022.

12. INDUZIONE IN DONNA CON PRECEDENTE TAGLIO CESAREO

Per quanto concerne l'induzione nelle donne con pregresso taglio cesareo, si rimanda alla specifica raccomandazione pubblicata dalla Fondazione Ragonese nel Dicembre 2021 (Raccomandazione N° 16).

13. DISORDINI IPERTENSIVI

I Disordini ipertensivi della gravidanza costituiscono una delle principali cause di mortalità materna e perinatale del mondo. Si stima che la preeclampsia complichino il 2-8% delle gravidanze¹.

L'Associazione Italiana Preeclampsia (AIPE) ha stilato, nel 2020, le raccomandazioni di buona pratica riguardanti la gestione dei disturbi ipertensivi in gravidanza² acquisendo dalla Società internazionale per lo studio dell'ipertensione in gravidanza (ISSHP) la nuova classificazione di questa patologia³.

L'ipertensione in gravidanza può essere:

- conosciuta prima della gravidanza o presente <20 settimane, a sua volta suddivisa in:
 - cronica;
 - essenziale secondaria;
 - da camice bianco;
 - mascherata;
- insorta de novo ≥20 settimane a sua volta suddivisa in:
 - gestazionale transitoria;
 - gestazionale;
 - preeclampsia (de novo o sovrainposta a ipertensione cronica)^{2,3}.

La sindrome HELLP va considerata una manifestazione grave della preeclampsia e non una patologia a sé stante².

La Preeclampsia con caratteristiche di severità (vedi Tabella 1), può determinare complicazioni acute e a lungo termine. Le complicazioni materne includono, edema polmonare, infarto miocardico, ictus, sindrome da distress respiratorio acuto, coagulopatia, insufficienza renale e danno retinico¹.

Tali complicazioni si verificano più frequentemente in presenza di preesistenti patologie.

La decisione di espletare il parto deve bilanciare i rischi materni con quelli fetali.

In donne con ipertensione gestazionale o preeclampsia senza caratteristiche di severità diagnosticata a 37 settimane o oltre di gestazione è raccomandato l'espletamento del parto piuttosto che la gestione di attesa^{1,4}.

In caso di ipertensione gestazionale o di preeclampsia senza caratteristiche di severità, in gravidanza in epoca pretermine (<37 settimane), è appropriata una continua osservazione sino al raggiungimento del termine, in assenza di esami di laboratorio anomali, p-PROM o sanguinamento vaginale^{1,5,6}.

Tuttavia in caso di ipertensione gestazionale con pressione arteriosa ben controllata e monitoraggio fetale normale, se la donna lo desidera, dopo adeguato counseling, il parto può essere ritardato fino alle 39 settimane compiute³.

Tabella 1. Caratteristiche di severità¹

- Pressione sanguigna sistolica ≥160 mmHg o pressione diastolica ≥110 mmHg misurata in due occasioni a distanza di almeno 4 ore
- Trombocitopenia (conta piastrinica inferiore a 100.000 x 10⁹/L)
- Funzionalità epatica compromessa (concentrazioni ematiche di enzimi epatici doppie rispetto al limite superiore della concentrazione normale), e dolore persistente al quadrante superiore destro o dolore epigastrico che non risponde ai farmaci e non giustificato da diagnosi alternative
- Insufficienza renale (concentrazione di creatinina sierica >1,1 mg/dL o il doppio della concentrazione di creatinina sierica in assenza di altra malattia renale)
- Edema polmonare
- Cefalea di nuova insorgenza che non risponde ai farmaci e non giustificato da diagnosi alternative
- Disturbi visivi

Tabella 2. Condizioni che precludono la gestione d'attesa¹

Condizioni Materne

- Ipertensione severa non controllata (pressione sanguigna sistolica ≥ 160 mmHg o pressione sanguigna diastolica ≥ 110 mmHg persistente non rispondente a terapia antipertensiva)
- Mal di testa persistente, refrattario al trattamento
- Dolore epigastrico o dolore alla parte superiore destra dell'addome non rispondente ad analgesici
- Disturbi visivi, deficit motori o alterazioni del sensorio
- Ictus
- Infarto miocardico
- Sindrome di HELLP
- Disfunzione renale de novo o in peggioramento (creatinina sierica $>1,1$ mg/dL o due volte rispetto al basale)
- Edema polmonare
- Eclampsia
- Sospetto distacco placentare acuto o sanguinamento vaginale in assenza di placenta previa

Condizioni Fetali

- Monitoraggio fetale patologico
- Morte fetale
- Feto senza aspettative di sopravvivenza al momento della diagnosi (p. es., anomalia letale, estrema prematurità)
- AREDV nell'arteria ombelicale

I rischi associati con una gestione di attesa includono la possibilità di sviluppare ipertensione severa, eclampsia, sindrome HELLP, distacco di placenta, restrizione di crescita fetale o MEF¹. Comunque questi rischi sono lievi e controbilanciati da un'aumentata percentuale di ricoveri del neonato in terapia intensiva, complicanze respiratorie e morti neonatali associate con l'espletamento del parto prima delle 37 settimane di gestazione¹.

In caso di condotta di attesa, il monitoraggio consiste nell'esecuzione di ecografie seriate per determinare il profilo di crescita fetale e di esami ematobiochimici periodici, NST periodici e stretto monitoraggio della pressione sanguigna¹. La frequenza di questi test può essere modificata in base ai riscontri clinici e ai sintomi della donna.

Il decorso clinico della preeclampsia con caratteristiche di severità è caratterizzato da un progressivo deterioramento delle condizioni materne e fetali, per tale motivo è indicato il parto dalle 34 settimane di gestazione o oltre, dopo stabilizzazione materna¹. In tali casi, il parto non dovrebbe essere ritardato per somministrare gli steroidi¹.

Nelle donne con preeclampsia con caratteristiche di severità al di sotto delle 34 settimane di gestazione, con condizioni materne e fetali stabili, è possibile considerare la condotta di attesa.

Due studi randomizzati controllati, hanno dimostrato che in questa categoria di donne, la gestione di attesa è associata con una maggiore epoca gestazionale al parto e un miglioramento degli esiti neonatali^{7,8}. Tali osservazioni, sono state riconfermate da una revisione sistematica della Cochrane⁹. Poiché la gestione di attesa è unicamente finalizzata a fornire un beneficio neonatale a spese di un aumento dei rischi materni, tale gestione non è consigliabile, quando non è prevista la sopravvivenza neonatale. Durante la gestione di attesa il parto è raccomandato in qualsiasi momento in caso di deterioramento delle condizioni materne e/o fetali (vedi Tabella 2).

Se il parto è indicato prima delle 34⁺⁶ settimane di gestazione, è raccomandata la somministrazione di corticosteroidi per la maturazione polmonare¹⁰, ma non è raccomandato ritardare il parto per completare il ciclo di maturazione¹.



La sola presenza di restrizione fetale della crescita, non è indicazione al parto. Se i parametri di benessere fetale (volume di LA, Doppler fetale e cardiocografia) sono normali, la gestione di attesa, può essere ragionevole in assenza di altri sopramenzionati criteri materni e fetali (vedi Tabella 2)¹.

Per quanto riguarda la modalità del parto, non esistono studi randomizzati che confrontino il parto vaginale con il taglio cesareo nelle donne con preeclampsia². Ciononostante, la strada del parto per via vaginale spesso può essere intrapresa². La probabilità di successo dell'induzione è inversamente proporzionale all'epoca gestazionale. Il parto vaginale è preferibile in caso di ipertensione gestazionale o preeclampsia senza caratteristiche di severità¹¹⁻¹³. Anche nei casi di preeclampsia con caratteristiche di severità (vedi Tabella 1), l'induzione del travaglio è ragionevole^{14,15}. La decisione di eseguire un taglio cesareo dovrebbe essere personalizzata in base alla probabilità prevista del parto vaginale e alla natura e progressione della malattia preeclampatica, in particolar modo se sono presenti segni di compromissione fetale (FRG, oligoidramnios, Doppler velocimetria alterata).

In caso di ipertensione cronica le indicazioni per il parto sono simili a quelle della preeclampsia; in assenza di tali indicazioni, programmare il parto a 39 settimane sembra essere ottimale³.

In caso di attacco eclampatico è raccomandato procedere sempre, dopo stabilizzazione materna, all'espletamento del parto, anche dopo un'apparente totale miglioramento delle condizioni materne e fetali². Non è mai indicato eseguire un taglio cesareo in emergenza^{16,17}, non prima di aver stabilizzato le condizioni emodinamiche materne, vale a dire non prima di avere instaurato la profilassi con MgSO₄ e di aver controllato farmacologicamente l'ipertensione, pena il rischio di favorire emorragie cerebrali materne, soprattutto se si decide di utilizzare l'anestesia generale^{18,19}. Il parto cesareo

è consigliato quando permane uno stato di incoscienza, quando si manifesta uno stato di agitazione psicomotoria che non consente la collaborazione della donna, quando compaiono segnali di complicanze (es. metrorragia) quando il parto per via vaginale sia prevedibile in tempi troppo lunghi, quando persistano segni di alterazioni del tracciato cardiocografico e/o in caso di chiare indicazioni ostetriche che controindichino il parto vaginale²⁰. In tutti gli altri casi il parto per via vaginale è consentito o addirittura indicato

Dopo stabilizzazione della donna, il parto per via vaginale è consentito, se vi è piena ripresa dello stato di coscienza o se residuano solo minime alterazioni neurologiche e se non sono comparse altre complicazioni. Non vi è nessuna controindicazione all'uso di prostaglandine PGE₂ e di ossitocina in queste donne².

Raccomandazioni

Si dovrebbe pianificare il parto sulla base dell'epoca gestazionale e delle condizioni materno-fetali secondo il seguente schema:

- **ipertensione gestazionale o preeclampsia senza caratteristiche di severità diagnosticata de novo a 37 settimane o oltre di gestazione è raccomandato l'espletamento del parto piuttosto che la gestione di attesa;**
- **ipertensione gestazionale o preeclampsia senza caratteristiche di severità, in gravidanza in epoca pretermine (<37 settimane), è appropriata una continua osservazione sino al raggiungimento delle 37 settimane di gestazione;**
- **in caso di ipertensione gestazionale con pressione arteriosa ben controllata e monitoraggio fetale normale, se la donna lo desidera, dopo adeguato counselling, il parto può essere ritardato fino alle 39 settimane compiute;**

- ipertensione gestazionale o preeclampsia senza caratteristiche di severità <34 settimane, l'approccio dovrebbe essere conservativo, pianificando il parto al raggiungimento delle 37 settimane e indirizzando la donna ad un centro di riferimento per la medicina materno-fetale;
- preeclampsia a un'epoca gestazionale in cui il feto non è vitale, si raccomanda di eseguire counselling accurato alla donna che contempli l'eventuale possibilità di dover espletare il parto prima di aver raggiunto un'epoca gestazionale compatibile con la vitalità del feto se la madre va incontro a un rischio di vita o di gravi complicanze;
- preeclampsia con caratteristiche di severità <34 settimane di gestazione, con condizioni materne e fetali stabili, è possibile considerare la condotta di attesa che deve essere personalizzata. La pianificazione del parto è necessaria in caso di comparsa di una o più delle seguenti complicazioni: incapacità di controllare la pressione arteriosa materna nonostante l'utilizzo di tre o più classi di antiipertensivi in dosi appropriate; deterioramento progressivo delle funzioni epatiche o renali, evidenza di emolisi o diminuzione significativa della conta piastrinica; alterazioni neurologiche in atto come cefalea grave intrattabile, ripetuti scotomi visivi o eclampsia; distacco intempestivo di placenta; edema polmonare e/o ossimetria pulsata materna che dimostri una SatO₂<90%; restrizione della crescita fetale con alterazione del Doppler o CTG;
- ipertensione cronica le indicazioni per il parto sono simili a quelle della preeclampsia; in assenza di tali indicazioni, si può programmare il parto a 39 settimane;
- Dopo attacco eclamptico è raccomandato

procedere sempre, dopo stabilizzazione materna, all'espletamento del parto, secondo la via più indicata, anche in caso di una apparente totale miglioramento delle condizioni materne e fetali.

Bibliografia

1. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):1.
2. AIPE (Associazione Italiana Preeclampsia). I DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA: classificazione, diagnosi e terapia. Raccomandazioni di buona pratica clinica [Internet]. 2020. Available from: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2020/11/RaccomandazioniAIPE-Disordini_Ipertsivi_Gravidanza.pdf
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension.* 2018 Jul;72(1):24–43.
4. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtrorp AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Sep 19;374(9694):979-988.
5. Sibai BM. Management of Late Preterm and Early-Term Pregnancies Complicated by Mild Gestational Hypertension/Pre-Eclampsia. *Seminars in Perinatology.* 2011 Oct;35(5):292–6.
6. Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, Oudijk MA, Bloemenkamp KW, Scheepers HC, Bremer HA, Rijnders RJ, van Loon AJ, Perquin DA, Sporken JM, Pa-

- patsonis DN, van Huizen ME, Vredevoogd CB, Brons JT, Kaplan M, van Kaam AH, Groen H, Porath MM, van den Berg PP, Mol BW, Franssen MT, Langenveld J; HYPITAT-II study group. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 20;385(9986):2492-501.
7. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 1990 Dec;76(6):1070-5.
 8. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994 Sep;171(3):818-22.
 9. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Moussa M, Ali HS, Walker KF. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2018 Oct 5 [cited 2021 Jun 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003106.pub3>
 10. Balogun OAA, Sibai BM. Counseling, Management, and Outcome in Women With Severe Preeclampsia at 23 to 28 Weeks' Gestation. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2017 Mar;60(1):183-9.
 11. Alanis MC, Robinson CJ, Hulsey TC, Ebeling M, Johnson DD. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 Sep;199(3):262.e1-262.e6.
 12. Blackwell SC, Redman ME, Tomlinson M, Jr JBL, Tuynman M, Gonik B, et al. Labor induction for the preterm severe pre-eclamptic patient: is it worth the effort? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2001 Jan;10(5):305-11.
 13. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011 Sep;205(3):191-8.
 14. Alexander J. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstetrics & Gynecology*. 1999 Apr;93(4):485-8.
 15. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gómez-Marín O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term: Labor induction or elective cesarean delivery? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998 Nov;179(5):1210-3.
 16. Sibai BM. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia: *Obstetrics & Gynecology*. 2005 Feb;105(2):402-10.
 17. ACOG Committee on Obstetric Practice. Practice bulletin #33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2002 Jan;99(1):159-67.
 18. Lewis G, Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom, Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005 : the seventh report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: CEMACH; 2007.
 19. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011 Mar;118:1-203.
 20. Moodley J, Kalane G. A Review of the Management of Eclampsia: Practical Issues. *Hypertension in Pregnancy*. 2006 Jan;25(2):47-62.

14. RESTRIZIONE DELLA CRESCITA FETALE (FGR)/SGA

Nel tentativo di fornire una definizione quanto più affidabile e universale delle varie forme di iposviluppo fetale, l'International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology (ISUOG) nelle raccomandazioni recentemente pubblicate¹ circa la diagnosi e la gestione dei feti piccoli per l'età gestazionale (small for gestational age SGA) e di quelli con restrizione di crescita (fetal growth restriction FGR), avvalendosi dei risultati del consensus Delphi dedicato² ha stilato i nuovi criteri diagnostici (vedi Tabella 1).

Nelle stesse raccomandazioni, viene specificato come l'induzione del travaglio di parto (ITP) sia raccomandabile in sicurezza in caso di feto SGA e anche per i feti con FGR tardivo che non presentano controindicazioni, come ad esempio in caso di grave anomalia del doppler ombelicale (l'AREDV). L'indicazione all'espletamento del parto mediante taglio cesareo in caso di FGR con alterazioni gravi del doppler ombelicale, a prescindere dall'epoca gestazionale, è stata confermata dalla *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM) nelle ultime raccomandazioni del 2020³ e dalla Società Francese di Ostetricia e Ginecologia nel 2015⁴. In quest'ultimo documento, viene specificato come non vi siano evidenze che controindicano l'ITP in caso di feti FGR, in assenza di significative alterazioni

flussimetriche e indipendentemente dal percentile di crescita, anche prima del termine e con cervice non matura: in questi casi, è possibile sia l'utilizzo di prostaglandine sia l'induzione meccanica con palloncino intracervicale tranne nei casi di situazioni ad alto rischio (ovvero in caso di epoche gestazionali estremamente precoci con Doppler ombelicale alterato per AREDV), consigliando un'attenta sorveglianza del benessere fetale e dell'attività contrattile.

Nel 2018, McCowan *et al.* hanno comparato sei linee guida *evidence-based* nazionali per il management del feto con sospetto FGR. L'analisi comparativa delle linee guida di Stati Uniti (ACOG e SMFM), Regno Unito (RCOG), Canada (SOCG), Nuova Zelanda (New Zealand Maternal Fetal Medicine Network), Irlanda (Health Service Executive) e Francia (French College of Gynecologists and Obstetricians) in merito alla modalità di parto in caso di restrizione di crescita fetale, ha identificato unanimità tra le società nel non raccomandare il taglio cesareo elettivo a tutti i casi di FGR, mentre l'espletamento del parto per via laparotomica elettiva trova indicazione in caso di Doppler feto-placentare alterato (Francia e Nuova Zelanda), o in caso di epoca gestazionale inferiore a 34 settimane (Irlanda e Francia). Solo il RCOG

Tabella 1. Definizione di FGR precoce e tardivo²

FGR precoce (early) EG <32 sett. in assenza di anomalie congenite	FGR tardivo (late) EG ≥32 sett. in assenza di anomalie congenite
AC e/o EFW <3° centile o UA-AEDF <i>Oppure</i> 1. AC e/o EFW <10° centile insieme a 2. PI arterie uterine >95° centile e/o 3. PI UA >95° centile	AC e/o EFW <3° centile <i>O almeno due delle seguenti</i> 1. AC e/o EFW <10° centile 2. Riduzione di almeno due quartili della circonferenza addominale o del peso fetale stimato rispetto al controllo biometrico effettuato nel II trimestre 3. CPR <5° centile o PI UA >95° centile



fornisce l'esplicita indicazione alla ITP in caso di normalità del Doppler ombelicale⁴⁻¹⁰.

Nel 2016, Figueras et al. hanno proposto un approccio sequenziale basato, in primis, sulla corretta definizione del feto con iposviluppo, differenziando tra SGA e FGR, e fornendo indicazioni circa il timing dell'espletamento del parto in base alle condizioni di deterioramento delle condizioni fetali. L'ITP per i feti SGA è stata raccomandata da 38 a 40 settimane, mentre per i casi di FGR di Stadio 1 (definiti come iposviluppo severo o insufficienza placentare di grado moderato) è ritenuto accettabile un approccio con induzione dopo le 37 settimane, sebbene il rischio di distress fetale intrapartum sia aumentato. Per tutti gli altri stadi di FGR, è raccomandato il taglio cesareo elettivo.

La sicurezza dell'ITP nei feti SGA a termine con Doppler ombelicale normale è stata confermata da una review della letteratura pubblicata nel 2018¹¹.

L'unica metanalisi presente in letteratura, di recente pubblicazione¹², ha analizzato otto lavori scientifici per una popolazione complessiva di 6706 gravidanze complicate da FGR senza rilevare una significativa differenza in termini di esiti neonatale avverso (sia in epoca pretermine che a termine di gravidanza) tra ITP e atteggiamento di attesa. L'unico risultato degno di nota, nell'analisi per sottogruppi che ha analizzato gli esiti avversi separatamente, riguarda l'ipoglicemia e l'insufficienza respiratoria neonatali che sembrerebbero avere un rischio maggiore in caso di ITP.

In un trial clinico randomizzato controllato, eseguito su 100 gravide con FGR¹³, è stata confrontata l'efficacia tra il misoprostolo (25 mcg somministrati per via vaginale ogni 6 ore) e l'inserimento di un catetere Foley intracervicale 12 ore prima della rottura artificiale delle membrane. Il gruppo trattato con le prostaglandine ha mostrato una maggiore probabilità di parto vaginale entro 12 ore dall'inizio dell'induzione (26.1% versus 5.6%; P=0.005), un'in-

cidenza inferiore di taglio cesareo (15.2% versus 29.6%; p=0.168) e una minore necessità di accelerazione del travaglio con ossitocina (60.9% versus 85.2%; p=0.007).

Nel 2018, uno studio retrospettivo di coorte su 148 gravidanze, ha analizzato l'efficacia e la sicurezza del catetere Foley intracervicale in confronto al Dinoprostone vaginale (10 mg) in feti con FGR tardivo stadio 1 dopo le 37 settimane¹⁴. L'induzione meccanica ha comportato un minor numero di tagli cesarei per sospetto distress fetale (15.5% vs 37.7%, p<0.01) e un minor rischio di tachisistolia uterina (4.2% vs 16.9%, p=0.01) rispetto alle prostaglandine.

Riguardo i fattori predittivi del successo dell'ITP con Dinoprostone, uno studio retrospettivo del 2020 su 25.678 gravidanze¹⁵ (di cui 161 indotte per FGR) ha identificato nella parità (OR 1.4 [0.89-2.3]) e nel Bishop score (OR 1.54 [1.23-1.94]) i due parametri con il maggior impatto sulla probabilità di parto vaginale.

Per quanto riguarda gli aspetti di costo-beneficio in termini economici, tra tutte le modalità di ITP sia farmacologica che meccanica per i feti FGR, il Misoprostolo si è dimostrato la metodica più economica a parità di efficacia e sicurezza¹⁶.

Uno studio italiano del 2017 ha valutato gli esiti materno-fetali di un campione di 100 donne gravide sottoposte a ITP per FGR tardiva (prostaglandine vaginali nel 47%, ossitocina endovenosa nel 31%, palloncino intracervicale 8%, dilatazione digitale 14%) dopo le 37 settimane di gravidanza¹⁷. Il 63% dei casi è esitato in parto vaginale non complicato, mentre il 5% è stato sottoposto a parto operativo vaginale (POV) e il 32% a taglio cesareo per alterazioni della cardiotocografia durante il travaglio. Tali dati hanno portato gli autori a concludere che l'ITP non aumenta il rischio di taglio cesareo in caso di FGR tardiva, mentre un punteggio di Bishop <3 e le alterazioni Doppler di qualsiasi distretto (ombeli-

cale, cerebrale e CPR) sono risultati associati ad un significativo aumento del taglio cesareo.

In termini di POV, uno studio retrospettivo comprendente 927 casi di FGR pubblicato nel 2018, riportando un'incidenza del 18,7% di POV, ha identificato (oltre alla parità, il BMI materno e l'epoca gestazionale) nell'ITP e nell'utilizzo di ossitocina per *accelerazione* due fattori correlati ad un maggiore rischio di parto strumentale per compromissione delle condizioni fetali. Inoltre, tale studio ha evidenziato come il doppler fetto-placentare (in particolare il Cerebro-Placentale Ratio CPR) possa rappresentare un fattore di rischio indipendente del rischio di POV, ovvero come al diminuire della MoM del CPR aumenti il rischio di parto operativo in travaglio. Tali risultati sono stati poi validati, nel 2020, su una popolazione di 412 gravidanze con feti SGA, utilizzando una app per dispositivi mobili che fornisce la stima del rischio di POV¹⁸.

Raccomandazioni

- **Al fine di stabilire timing e modalità del parto è raccomandata la valutazione delle curve di crescita e del Doppler per l'inquadramento e la diagnosi differenziale dei feti SGA/FGR.**
- **L'induzione del travaglio è raccomandabile in sicurezza in caso di fetto SGA e anche per i feti con FGR tardivo con doppler ombelicale normale**
- **Vi è indicazione all'espletamento del parto mediante taglio cesareo in caso di FGR con alterazioni gravi (AREDV) del doppler ombelicale**
- **In caso di SGA l'induzione del travaglio è raccomandata da 38 a 40 settimane, mentre per i casi di FGR con doppler regolare è ritenuto accettabile un'induzione a partire dalle 37 settimane**

- **Rispetto alla modalità di induzione non vi sono dati conclusivi. I dati attualmente a disposizione consentono di raccomandare preferenzialmente l'utilizzo dei metodi meccanici o del Misoprostolo rispetto al Dinoprostone.**

Bibliografia

1. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Aug;56(2):298–312.
2. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 Sep;48(3):333–9.
3. Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020 Oct;223(4):B2–17.
4. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct;193:10–8.
5. Practice Bulletin No. 134: Fetal Growth Restriction. *Obstetrics & Gynecology.* 2013 May;121(5):1122–33.
6. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2012 Apr;206(4):300–8.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists(RCOG). Small-for-Gestational-Age Fetus, Investigation and Management (Green-top Guideline No. 31). 2013; Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg31/>
8. Lausman A, Kingdom J, Maternal fetal medicine committee. Intrauterine growth restriction: screening, diag-



- nosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Aug;35(8):741–8.
9. New Zealand Maternal Fetal Medicine Network. Guideline for the management of suspected small for gestational age singleton pregnancies and infants after 34 weeks' gestation. 2014; Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwixpuL3tajxAhWuwQIH-HeBTAKMQFJAegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.healthpoint.co.nz%2Fdownloadinfo%2C138318%2CotherList%2Cqrxtiaam6ix6f02q5yd3.do&usg=AOvVaw0o02ypXOlP0ek7-CdMdweS>
 10. Institute of Obstetricians and Gynecologists Royal College of Physicians of Ireland. Fetal growth restriction-recognition, diagnosis management. Clinical practice guideline no. 28. 2017; Available from: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/diagnosis-and-management-of-pre-eclampsia-and-eclampsia.pdf>
 11. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S818–28.
 12. Li T, Wang Y, Miao Z, Lin Y, Yu X, Xie K, et al. Neonatal Adverse Outcomes of Induction and Expectant Management in Fetal Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020 Oct 30;8:558000.
 13. Chavakula PR, Benjamin SJ, Abraham A, Londhe V, Jeyaseelan V, Mathews JE. Misoprostol versus Foley catheter insertion for induction of labor in pregnancies affected by fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 May;129(2):152–5.
 14. Villalain C, Herraiz I, Quezada MS, Gómez Arriaga P, Simón E, Gómez-Montes E, et al. Labor Induction in Late-Onset Fetal Growth Restriction: Foley Balloon versus Vaginal Dinoprostone. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(1):67–74.
 15. Oğlak SC, Bademkiran MH, Obut M. Predictor variables in the success of slow-release dinoprostone used for cervical ripening in intrauterine growth restriction pregnancies. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 Jun;49(6):101739.
 16. Duro-Gómez J, Garrido-Oyazún MF, Rodríguez-Marín AB, de la Torre González AJ, Arjona-Berral JE, Castelo-Branco C. What can we do to reduce the associated costs in induction of labour of intrauterine growth restriction fetuses at term? A cost-analysis study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Sep;296(3):483–8.
 17. Simeone S, Marchi L, Canarutto R, Pina Rambaldi M, Serena C, Servienti C, et al. Doppler velocimetry and adverse outcome in labor induction for late IUGR. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017 Feb;30(3):323–8.
 18. Kalafat E, Morales-Rosello J, Scarinci E, Thilaganathan B, Khalil A. Risk of operative delivery for intrapartum fetal compromise in small-for-gestational-age fetuses at term: external validation of the IRIS algorithm. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Aug;33(16):2775–84.

15. COLESTASI GRAVIDICA

La Colestasi Gravidica (CG) è una patologia multifattoriale specifica del secondo e terzo trimestre della gravidanza. La CG è caratterizzata da prurito generalizzato soprattutto notturno e/o un aumento del livello sierico di acidi biliari e/o una generica alterazione della funzione epatica in assenza di altre patologie epatiche o dermatologiche sottostanti¹.

L'incidenza della CG varia secondo le aree geografiche: in Europa l'incidenza va dallo 0.1% al 1.5%¹, ed è più frequente nei paesi scandinavi, in particolare in Norvegia². La più alta incidenza nel mondo è riportata in Cile (9-15%), in particolare nella popolazione degli Indiani Araucani².

I valori di acidi biliari e transaminasi subiscono una rapida diminuzione subito dopo il parto con normalizzazione nelle sei settimane successive. La sintomatologia tende a scomparire dopo il parto¹.

Esiti materni e fetali

In una meta-analisi pubblicata su Lancet nel 2019 da Ovadia et al.³ si dimostrava che la CG è associata ad un aumento del rischio di parto pretermine spontaneo (OR 3.47 95% IC 3.06-3.95) e iatrogeno (OR 3.65 95% IC 1.94-6.85)⁴, di liquido meconiale (OR 2.60 95% IC 1.62-4.16) e di ricoveri in neonatologia (OR 2.12 IC 1.48-3.03), ma il rischio più grave è quello legato alla morte in utero.

Già Brouwers et al. nel 2015 dimostravano che è essenziale distinguere tra casi di CG lieve, moderata e severa a seconda dei livelli di acidi biliari circolanti poiché i casi di CG severa erano stati significativamente associati con un numero maggiore di esiti avversi della gravidanza⁵.

Nel 2015, in uno studio retrospettivo di coorte californiano, tra 1.604.386 gravidanze singole analizzate, 5545 (incidenza 0,35%) erano complicate da CG⁶. Oltre a confermare l'associazione tra

questa patologia e altre complicanze gravidiche, i risultati evidenziano un progressivo incremento della mortalità perinatale in casi di colestasi a partire dalle 36 settimane.

Nella meta-analisi del Lancet 2019 si dimostra che il rischio di morte in utero è correlato al livello degli acidi biliari circolanti, e non al livello di altri test epatici (transaminasi, bilirubina). In donne con valori di acidi biliari <100 micromoli/L il rischio di morte in utero non è significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale. Il rischio di morte in utero è aumentato nella popolazione affetta da CG con livelli di acidi biliari circolanti >100 micromoli/L e a partire da 36 settimane³.

Misura degli acidi biliari

Gli acidi biliari devono essere misurati in periodo post prandiale, al fine di individuare il picco massimo circolante raggiunto dalla donna, ed evitare la sottostima di casi potenzialmente a rischio di morte in utero.

Tenere presente che l'assunzione di acido ursodessosicolico modifica il profilo quantitativo degli acidi biliari, ossia determina una riduzione degli acidi colici, che notoriamente hanno il maggiore effetto nel determinare la mortalità perinatale, ma determinano un aumento della componente ursodesosicolica. In generale, ciò si traduce spesso in un valore costante o aumentato degli acidi biliari complessivi. Al fine di meglio interpretare i risultati degli acidi biliari, si consiglia di interrompere la somministrazione di acido ursodessosicolico circa 24 ore prima del prelievo per il dosaggio degli acidi biliari⁷.

Gli acidi biliari dovrebbero essere misurati dopo i pasti e settimanalmente, e il dosaggio dovrebbe essere ripetuto, in caso di risultato negativo, di fronte a un sospetto clinico importante⁸.

Raccomandazioni

- Si raccomanda induzione tra le 35 e le 36 settimane di gestazione nel caso di valori di acidi biliari ≥ 100 micromoli/L.
- Si raccomanda induzione tra 37 e 38 settimane di gestazione per valori di acidi biliari tra 40 e 99 micromoli/L.
- Si raccomanda induzione a 39 settimane di gestazione per valori di acidi biliari < 40 micromoli/L.

Bibliografia

1. RCOG. Obstetric Cholestasis. Green-top Guideline No. 43. 2011.
2. Geenes V, Williamson C, Chappell LC. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* ottobre 2016;18(4):273–81.
3. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *The Lancet.* marzo 2019;393(10174):899–909.
4. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 02 2019;393(10174):899–909.
5. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* gennaio 2015;212(1):100.e1-100.e7.
6. Puljic A, Kim E, Page J, Esakoff T, Shaffer B, LaCoursiere DY, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* maggio 2015;212(5):667.e1-667.e5.
7. Manna L, Ovadia C, Lövgren-Sandblom A, Chambers J, Begum S, Seed P, et al. Enzymatic quantification of total serum bile acids as a monitoring strategy for women with intrahepatic cholestasis of pregnancy receiving ursodeoxycholic acid treatment: a cohort study. *BJOG: Int J Obstet Gy.* dicembre 2019;126(13):1633–40.
8. Palmer KR, Xiaohua L, Mol BW. Management of intrahepatic cholestasis in pregnancy. *The Lancet.* marzo 2019;393(10174):853–4.

16. OLIGOAMNIOS-POLIAMNIOS

Il volume del liquido amniotico (LA) riflette il bilancio tra la produzione del liquido stesso e movimenti di fluido al di fuori del sacco amniotico¹.

La misurazione del LA è ecografica e si calcola con l'amniotic fluid index (AFI) o con la misurazione della tasca massima di liquido amniotico: per poliarnnios si intende la presenza di una tasca massima di liquido amniotico >8 cm o un AFI >25 cm; il poliarnnios è severo in caso di AFI >35 cm o tasca massima >16 cm^{2,3}. Per oligoarnnios si intende la presenza di una tasca massima di liquido amniotico <2 cm o un AFI <5 cm⁴.

Alterazioni della quantità del liquido amniotico sono spesso associate a mortalità perinatale o a severe comorbidity fetali, come la presenza di malformazioni (tra le più comuni l'agenesia renale nell'oligoarnnios; atresia duodenale, anomalie del sistema nervoso, ernia diaframmatica, idrope fetale, tumori fetali con malformazioni arterovenose nel poliarnnios) o un peso alla nascita anomalo (FGR in caso di oligoarnnios; macrosomia fetale in caso di poliarnnios).

Esiste una relazione controversa in letteratura tra il volume di liquido amniotico e gli esiti perinatali, tuttavia la misura dell'AFI rientra nei parametri del profilo biofisico.

Esiti materni e neonatali

Nel 2010 uno studio caso-controllo su 2597 gravidanze con AFI normale, 73 con poliarnnios e 72 con oligoarnnios ha dimostrato che l'oligoarnnios è associato alla presenza di rottura prematura delle membrane amniocoriali (PROM) e al parto pretermine, mentre il poliarnnios è associato ad un aumentato rischio di patologia renale fetale, parto vaginale assistito, distress fetale in travaglio e taglio cesareo per intolleranza fetale al travaglio.

Inoltre secondo tale studio il poliarnnios è associato ad un aumentato rischio di macrosomia fetale, punteggio Apgar <7 a 1 minuto e 5 minuti e al ricovero neonatale in terapia intensiva; al contrario l'oligoarnnios è associato a FGR, ricovero neonatale in terapia intensiva e alla sindrome da distress respiratorio neonatale⁵. Nello stesso anno uno studio su 314 gravidanze complicate da diabete pregestazionale ha mostrato che le gravidanze con poliarnnios non sono associate ad un aumentato rischio di complicanze perinatali, ad eccezione del parto pretermine⁶. Inoltre, nel 2014, Ashwal E. e coll. hanno evidenziato che l'oligoarnnios isolato è più frequente nelle nullipare e si associa ad un aumentato rischio di induzione del parto, parto vaginale operativo, taglio cesareo, tracciato cardiotocografico non rassicurante e ad un aumentato rischio di esito neonatale avverso, anche se tale rischio si annulla se vengono eliminati fattori confondenti come la nulliparità e l'induzione del parto⁷. Nel 2006 uno studio su 180 gravide con induzione del parto ha mostrato che il gruppo di gravide con AFI <5 cm era associato ad un'aumentata incidenza di meconio nel liquido amniotico e di taglio cesareo per distress fetale rispetto al gruppo di controllo⁸. Infine nello stesso anno uno studio retrospettivo sull'incidenza di embolia di liquido amniotico nelle gravidanze con induzione del travaglio ha mostrato che l'induzione del travaglio è associata ad un aumentato rischio di embolia di liquido amniotico (aOR 1.8, 95% CI 1.3-2.7) e che il poliarnnios rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per embolia di liquido amniotico (aOR 3.0, 95% CI 1.2-7.3)⁹.

Poliarnnios

Il poliarnnios è solitamente asintomatico, ma



nei casi più gravi può essere associato ad affaticamento materno, utero subcontratto e disconfort addominale per la severa distensione uterina^{10,11}. L'incidenza del poliamnios nella popolazione ostetrica generale va dall'1 al 2%¹². Il poliamnios può essere idiopatico (nel 40% dei casi) o associato con una varietà di disordini tra le quali: anomalie fetali strutturali, neoplasie, cromosomopatie, sindromi genetiche, anomalie della funzionalità cardiaca, anemia fetto-materna, Twin-twin trasfusion syndrome (TTTS), diabete mellito materno, disordini neuromuscolari tra i quali alterazione della deglutizione, infezioni fetali (ad esempio parvovirus B19, complesso TORCH e herpes simplex virus)^{3,13}. Alcune cause idiopatiche di poliamnios si risolvono spontaneamente, specialmente se di grado lieve. In ogni caso il poliamnios può essere associato a esiti avversi dovuti o all'eccessiva sovradistensione uterina: compromissione respiratoria materna, rottura prematura delle membrane (PROM), parto pretermine, macrosomia, eventuale distocia di spalla, prolasso di funicolo, distacco di placenta, prolungamento del secondo stadio di travaglio di parto, atonia uterina post-partum con emorragia post-partum^{14,15}. Il rischio globale di morte fetale e/o neonatale sembra aumentato nelle gravidanze con poliamnios e correlato alla gravità del poliamnios stesso e dipendente dall'eziologia¹⁶. È fondamentale capire, dove possibile, l'eziologia del poliamnios per scegliere il tipo di sorveglianza perinatale, la gestione e il timing del parto, poiché gli esiti non dipendono dal volume di LA per se, ma dalla causa (nota o non nota) che ha determinato l'alterazione del LA. Secondo l'ACOG nel poliamnios idiopatico non severo l'induzione può essere effettuata a 39⁺⁰-39⁺⁶ settimane di gestazione¹⁷ mentre secondo la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) non è consigliata l'induzione¹⁸. In alcuni casi può essere valutata

l'induzione prima se i sintomi materni diventano non tollerabili¹⁷.

Oligoamnios

L'oligoamnios non è una patologia, ma un sintomo. Esso può essere idiopatico o riconoscere una causa materna, fetale o placentare. La prognosi dipende dalla causa che lo ha determinato. Nei casi gravi si associa a deformazioni fetali, ipoplasia polmonare o compressione del cordone ombelicale. L'incidenza è dell'1% nelle gravidanze pretermine e aumenta nelle gravidanze a termine¹⁹. Le cause principali sono: ipo-sviluppo, anomalie fetali, pPROM, PROM, distacchi di placenta, FGR, funzione placentare insufficiente, preeclampsia, TORCH o infezione da parovirus B19 o idiopatiche^{20,21}.

La prognosi fetale/neonatale dipende dalla causa, dalla severità e dall'età gestazionale all'insorgenza. La diagnosi nel primo trimestre è la più grave e spesso associata ad aborto²². Nel secondo trimestre la prognosi e la gestione dipendono dall'eziologia e dalla gravità, ma anche in questo caso è alta la percentuale delle morti fetali o neonatali²⁰. Nel terzo trimestre può essere associato a diversi eventi avversi come compressione del cordone, insufficienza utero-placentare, aspirazione di meconio¹⁹. Concentrandosi sul terzo trimestre, i rischi e i benefici delle gestioni di attesa e di induzione devono essere discussi adeguatamente con la donna, affinché le decisioni possano essere ben comprese.

Fondamentale è ricercare la causa dell'oligoamnios (ad esempio iposviluppo) ed agire di conseguenza ad essa. Nel caso di oligoamnios idiopatico e non associato a cause apparenti alcuni autori propongono invece, in caso di gravidanze non altrimenti complicate, l'induzione a 38-39 settimane di gestazione ed altri ancora di monitorare

le donne fino al termine spontaneo di gravidanza, in caso di NST e profili biofisici regolari²³.

Raccomandazioni

- **Ricercare sempre la causa del poliamnios e dell'oligoamnios e agire di conseguenza. Induzione e attesa dipenderanno dalla causa stessa.**
- **La posizione degli scriventi è che in caso di poliamnios idiopatico non severo sia la condotta di attesa che l'induzione sono scelte possibili. Se si decide per l'induzione, la stessa può essere effettuata a 39⁺⁰-39⁺⁶ settimane di gestazione, o prima se i sintomi materni diventano non tollerabili.**
- **L'amnioriduzione assume un senso nella gestione conservativa del poliamnios ad epoche gestazionali non avanzate. Viceversa non vi è alcuna ragione per effettuare un'amnioriduzione prima dell'induzione.**
- **In caso di oligoamnios idiopatico, i dati disponibili in letteratura non consentono di scegliere se procedere a induzione del travaglio o attendere, per cui entrambe le opzioni sono valide e vanno attentamente discusse con la donna.**

Bibliografia

1. Harding R, Bocking AD, Sigger JN, Wickham PJD. Composition and volume of fluid swallowed by fetal sheep. *Q J Exp Physiol.* 16 luglio 1984;69(3):487-95.
2. Harman CR. Amniotic Fluid Abnormalities. *Semin Perinatol.* agosto 2008;32(4):288-94.
3. Abele H, Starz S, Hoopmann M, Yazdi B, Rall K, Kagan KO. Idiopathic Polyhydramnios and Postnatal Abnormalities. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(4):251-5.
4. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR, for the Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Fetal Imaging: Executive Summary of a Joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, Ame. *J Ultrasound Med.* maggio 2014;33(5):745-57.
5. Magann EF, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Chauhan SP, Morrison JC. Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: A prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res.* aprile 2010;36(2):268-77.
6. Idris N, Wong SF, Thomae M, Gardener G, McIntyre DH. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* settembre 2010;36(3):338-43.
7. Ashwal E, Hirsch L, Melamed N, Aviram A, Wiznitzer A, Yogev Y. The association between isolated oligohydramnios at term and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet.* novembre 2014;290(5):875-81.
8. Alchalabi HA, Obeidat BR, Jallad MF, Khader YS. Induction of labor and perinatal outcome: The impact of the amniotic fluid index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* dicembre 2006;129(2):124-7.
9. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph K. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *The Lancet.* ottobre 2006;368(9545):1444-8.
10. Fisk NM, Tannirandorn Y, Nicolini U, Talbert DG, Rodeck CH. Amniotic pressure in disorders of amniotic fluid volume. *Obstet Gynecol.* agosto 1990;76(2):210-4.
11. Katsura D, Takahashi Y, Iwagaki S, Chiaki R, Asai K, Koike M, et al. Relationship between higher intra-amniotic pressures in polyhydramnios and maternal symptoms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* aprile 2019;235:62-5.
12. Pri-Paz S, Khalek N, Fuchs KM, Simpson LL. Maximal amniotic fluid index as a prognostic factor in pregnancies complicated by polyhydramnios. *Ultrasound Obstet Gynecol.* giugno 2012;39(6):648-53.
13. Moore LE. Amount of polyhydramnios attributable to diabetes may be less than previously reported. *World J Diabetes.* 2017;8(1):7.
14. Golan A, Wolman I, Sagi J, Yovel I, David MP. Persistence

- of Polyhydramnios during Pregnancy – Its Significance and Correlation with Maternal and Fetal Complications. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37(1):18–20.
15. Karahanoglu E, Ozdemirci S, Esinler D, Fadiloglu E, Asiltürk S, Kasapoglu T, et al. Intrapartum, postpartum characteristics and early neonatal outcomes of idiopathic polyhydramnios. *J Obstet Gynaecol.* 17 agosto 2016;36(6):710–4.
 16. Biggio JR, Wenstrom KD, Dubard MB, Cliver SP. Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* novembre 1999;94(5 Pt 1):773–7.
 17. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol.* agosto 2009;114(2 Pt 1):386–97.
 18. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org, Dashe JS, Pressman EK, Hibbard JU. SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol.* ottobre 2018;219(4):B2–8.
 19. Panda S, Jayalakshmi M, Shashi Kumari G, Mahalakshmi G, Srujan Y, Anusha V. Oligoamnios and Perinatal Outcome. *J Obstet Gynaecol India.* aprile 2017; 67(2):104–8.
 20. Shipp TD, Bromley B, Pauker S, Frigoletto FD, Benacerraf BR. Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* febbraio 1996;7(2):108–13.
 21. Kishore J, Misra R, Paisal A, Pradeep Y. Adverse reproductive outcome induced by Parvovirus B19 and TORCH infections in women with high-risk pregnancy. *J Infect Dev Ctries.* 13 dicembre 2011;5(12):868–73.
 22. Bromley B, Harlow BL, Laboda LA, Benacerraf BR. Small sac size in the first trimester: a predictor of poor fetal outcome. *Radiology.* febbraio 1991;178(2):375–7.
 23. Rabie N, Magann E, Steelman S, Ounpraseuth S. Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* aprile 2017;49(4):442–9.

17. DIABETE

Nel 2008 uno studio prospettico osservazionale su 25.505 donne gravide non diabetiche ha correlato gli outcome materni e neonatali con i livelli di glucosio tra le 24 e le 32 settimane di amenorrea¹. In base ai risultati di tale studio, l'International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) nel 2010 ha pubblicato un consensus statement sui nuovi criteri da adottare per la diagnosi di GDM, basati su una curva da carico di glucosio (Oral Glucose Tolerance, Test OGTT) da 75g con prelievi al tempo 0, 60 e 120 minuti da effettuarsi tra le 24 e le 28 settimane di amenorrea. I valori soglia raccomandati sono glicemia a digiuno >92 mg/dL, glicemia ad 1 ora >180 mg/dL, glicemia a 2 ore >153 mg/dL, definendo la diagnosi di GDM con un solo valore alterato dei precedenti².

Esiti materni e neonatali

- Il diabete pregestazionale (tipo 1 e tipo 2) è associato:
 - ad un aumento del rischio di malformazioni congenite, in particolare difetti cardiaci, del tubo neurale e del tratto urinario;
 - ad un aumentato rischio di parto pretermine, di taglio cesareo e di preeclampsia;
 - ad un aumento di mortalità perinatale, macrosomia fetale, distocia di spalla, ricovero in terapia intensiva neonatale;
 - ad un aumento del rischio di polidramnios, ipoglicemia ed ipocalcemia neonatali, cardiomiopatia ipertrofica e sindrome da distress respiratorio neonatale.
- Il diabete gestazionale con buon compenso glicemico ottenuto con dieta e/o insulina è associato ad un moderato aumento del rischio di macrosomia, preeclampsia e taglio cesareo.

Il corretto timing del parto per le gravidanze complicate da diabete è ancora oggetto di discussione. Uno studio caso-controllo condotto su 96.964 gravide con GDM sottoposte a ITP ha mostrato che il timing ottimale del parto per ridurre il rischio di complicanze neonatali, taglio cesareo e macrosomia risulta essere tra le 39 e le 40 settimane di gestazione³. Un recente "randomized controlled trial" (RCT) multicentrico (Italia, Slovenia e Israele) del "GINEXMAL group", considerando 425 gravidanze complicate da diabete gestazionale (sia in trattamento che in dieta) in assenza di altre patologie materne e fetali, ha confrontato gli esiti della gravidanza tra donne indotte tra 38 e 39 settimane e un gruppo di controllo per il quale si è preferita una condotta di attesa. Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di ricorso a parto operativo o taglio cesareo, né per i principali esiti neonatali, fatta eccezione per l'iperbilirubinemia del neonato. I pochi casi di distocia di spalla osservati si sono risolti senza esiti clinici rilevanti⁴. Due ulteriori studi confermano come il solo diabete gestazionale non possa essere considerato criterio sufficiente per motivare un'induzione al parto prima delle 39 settimane, in quanto per induzioni compiute precedentemente, risultano aumentati esiti neonatali sfavorevoli quali il ricorso alla terapia intensiva neonatale^{5,6}. Secondo le NICE guidelines del 2015 alle donne con diabete tipo 1 o tipo 2 non altrimenti complicato deve essere consigliato il parto elettivo, mediante induzione o TC se indicato, tra 37⁺⁰ e 38⁺⁶ settimane di gestazione⁷. Alle donne con diabete gestazionale che non hanno partorito entro 40⁺⁶ settimane andrebbe offerto il parto elettivo mediante induzione o TC se indicato⁷. Secondo l'ACOG, per le gravide con diabete pregestazionale ben compensato,



l'induzione del travaglio di parto è indicata a partire dalle 39 settimane di amenorrea ed entro la data presunta del parto (40 settimane)⁸. Induzioni in epoche precedenti (36-39 settimane), sono da riservarsi ai casi di scarso controllo glicemico, vasculopatia o nefropatia diabetica o anamnesi positive per morte endouterina fetale⁸. La revisione delle raccomandazioni ACOG effettuata nel 2018, introduce, con livello di evidenza C (consensus ed opinioni di esperti), l'indicazione di proporre l'induzione del travaglio tra 39⁺⁰ e 40 settimane, per le gravidanze complicate da GDM in trattamento farmacologico (A2GDM) in buon compenso glicemico. Per le donne che presentano un buon controllo del diabete gestazionale esclusivamente con la dieta ed esercizio fisico (A1GDM), risulta appropriato attendere l'insorgenza del parto fino a 41 settimane di amenorrea. Infine la stessa organizzazione raccomanda il taglio cesareo elettivo nelle gravidanze con diabete gestazionale o pregestazionale e con un peso fetale presunto >4500 g⁹⁻¹¹.

Raccomandazioni

- **Nelle gravidanze con diabete pregravidico (tipo 1 e tipo 2) ben compensato è raccomandato offrire l'ITP tra 39⁺⁰ e 39⁺⁶ settimane.**
- **Nelle gravidanze con diabete pregravidico complicato* o non compensato** è raccomandato offrire l'ITP tra 37 e 38 settimane o secondo necessità anche prima.**
- **Nelle gravidanze con diabete gestazionale in trattamento dietetico ben compensato è raccomandato offrire l'ITP non prima delle 39 settimane e non oltre le 41 settimane.**

- **Nelle gravidanze con diabete gestazionale in trattamento insulinico ben compensato è raccomandato offrire l'ITP tra 39 e 40 settimane.**
- **Nelle gravidanze con diabete gestazionale in trattamento insulinico non compensato** è raccomandato offrire l'ITP personalizzando, dopo la discussione collegiale del caso.**

Bibliografia

1. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):1991–2002.
2. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar 1;33(3):676–82.
3. Vilchez GA, Dai J, Hoyos LR, Gill N, Bahado-Singh R, Sokol RJ. Labor and neonatal outcomes after term induction of labor in gestational diabetes. *J Perinatol.* 2015 Nov;35(11):924–9.
4. Alberico S, Erenbourg A, Hod M, Yogev Y, Hadar E, Neri F, et al. Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial. *BJOG: Int J Obstet Gy.* 2017 Mar;124(4):669–77.
5. Vitner D, Hirsch L, Ashwal E, Shmueli A, Yogev Y, Aviram A. Induction of labor versus expectant management for gestational diabetes mellitus at term. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Jul;300(1):79–86.
6. Melamed N, Ray JG, Geary M, Bedard D, Yang C, Sprague A, et al. Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2016 Mar;214(3):364.e1-364.e8.

* Complicato: vasculopatia, nefropatia, pregressa MEF

** Non compensato: scarso controllo glicemico, polidramnios, peso stimato >95° centile

7. National Institute for Health and Care Excellence (Gran Bretaña). Diabetes in pregnancy: management from pre-conception to the postnatal period. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2015.
8. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Dec;132(6):e228–48.
9. ACOG Practice Bulletin #60: Pregestational Diabetes Mellitus: *Obstetrics & Gynecology*. 2005 Mar;105(3):675–85.
10. Practice Bulletin No. 137: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2013 Aug;122(2):406–16.
11. ACOG Practice Bulletin No. 190 Summary: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Feb;131(2):406–8.

18. ECCESSIVA CRESCITA FETALE

Nonostante non esista un consenso assoluto sulla definizione di macrosomia fetale, di solito essa viene definita come un peso alla nascita superiore a 4000 g¹, superiore al 90° percentile o a due deviazioni standard per l'epoca gestazionale. L'ACOG consiglia di utilizzare il peso di 4500 g per la diagnosi di macrosomia fetale². Nel 2008 uno studio su 290.610 gravidanze in 23 Stati in via di sviluppo ha analizzato l'incidenza dei pesi alla nascita superiori al 90° percentile e ha dimostrato che, considerando l'intera coorte dello studio, il cut-off per la definizione di macrosomia sarebbe dovuto essere 3750 g, inferiore rispetto a quello dei Paesi sviluppati, suggerendo pertanto la necessità di cut-off specifici per ogni nazione per la definizione di macrosomia fetale³. La macrosomia fetale ha un'incidenza 10 volte superiore nelle gravidanze complicate da diabete⁴. La macrosomia fetale ha una maggiore incidenza nelle gravidanze con Body Mass Index materno >30 Kg/m² (OR 2.41, 95% CI 1.26-4.61), pluriparità >4 (OR 2.20, 95% CI 2.02-2.40), età >40 anni (OR 1.22, 95% CI 1.11-1.35), nelle donne con diabete pregestazionale (OR 6.97, 95% CI 5.36-8.16) e gestazionale (OR 2.77, 95% CI 2.51-3.07), nelle gravidanze con feto di sesso maschile (OR 2.05, 95% CI 1.35-3.12) e nelle gravidanze con epoca gestazionale >40 settimane (OR 3.93, 95% CI 1.99-7.74). Il rischio di macrosomia fetale è ridotto nelle gravidanze con madre fumatrice (OR 0.27, 95% CI 0.14-0.51)⁵⁻⁷. Ricordiamo che la stima del peso fetale, qualsiasi strumento si decida di utilizzare per effettuarla, è sempre solo una stima orientativa ed è gravata da un'ampia variabilità di validità. Inoltre è necessario tenere presente che l'errore di valutazione del peso cresce all'aumentare del peso fetale, con un errore medio del 50% a 4000 gr e dell'80% a 4500 gr.

Esito materno e neonatale

Un peso alla nascita superiore a 4500g determina un aumentato rischio di natimortalità e di mortalità neonatale precoce.

Un peso alla nascita superiore a 5000g determina un aumentato rischio di natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva e di mortalità postnatale.

Un peso alla nascita superiore a 4500 g e associato ad un maggiore rischio di un prolungamento del primo stadio e del secondo stadio del travaglio, di distocia di spalla, traumi da parto, lacerazioni perineali di terzo grado, taglio cesareo di emergenza, emorragia postpartum, Apgar a 5' <4, necessità di rianimazione, ricovero in terapia intensiva neonatale, crisi epilettiche neonatali e sindrome da aspirazione di meconio.

Nel 2003 uno studio retrospettivo effettuato nel Regno Unito su 350.311 gravidanze singole di cui 36.452 gravidanze con peso neonatale alla nascita >4000 g ha evidenziato nelle gravidanze complicate da macrosomia un aumento del rischio di un prolungamento del primo e del secondo stadio del travaglio di parto (OR 1.57, 95% CI 1.51-1.63, e OR 2.03, 95% CI 1.88-2.19 rispettivamente), parto vaginale strumentale (OR 1.76, 95% CI 1.68-1.85), lacerazioni perineali di terzo grado (OR 2.73, 95% CI 2.30-3.23), taglio cesareo di emergenza (OR 1.84, 95% CI 1.75-1.93), emorragia postpartum (OR 2.01, 95% CI 1.93-2.10), Apgar score a 5' <4 (OR 1.35, 95% CI 1.03-1.76) e ricovero in terapia intensiva neonatale (OR 1.51, 95% CI 1.38-1.68)⁵.

Uno studio retrospettivo di coorte in Australia nel 2009 ha dimostrato che le gravidanze complicate da peso alla nascita >4500 g hanno un maggiore rischio di taglio cesareo di emergenza (OR 1.75, 95% CI 1.02-2.97), distocia di spalla (OR

4.08, 95% CI 1.62–10.29), necessità di rianimazione neonatale (OR 2.21, 95% CI 1.46-3.34) e ricovero in terapia intensiva neonatale (OR 1.89, 95% CI 1.03-3.46)⁶.

Infine nel 2008 negli Stati Uniti è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su 5.983.409 gravidanze singole di cui 107.511 (1.8%) con peso alla nascita tra 4500-4999 g e 11.018 (0.2%) con peso alla nascita >5000 g in cui sono stati analizzati i rischi mortalità e la morbilità neonatali in base al peso alla nascita. Dall'analisi dei dati è emerso che un peso alla nascita di 4500-4999 g è associato ad un aumento del rischio di natimortalità e di mortalità neonatale precoce (OR 2.7, 95% CI 2.2-3.4 e OR 1.8, 95% CI 1.3-2.4, rispettivamente), mentre un peso alla nascita superiore a 5000 g è associato ad aumentato rischio di natimortalità (OR 13.2, 95% CI 9.8-17.7), di mortalità neonatale precoce (OR 6.4, 95% CI 3.9-10.4), tardiva (dopo la prima settimana di vita, OR 5.2, 95% CI 2.9-9.4) e di mortalità postnatale (OR 2.3, 95% CI 1.5-3.5) rispetto alla popolazione di controllo. Le maggiori cause di mortalità nei gruppi con peso alla nascita 4500-4999 g e >5000 g sono state l'asfissia fetale (OR 2.3, 95% CI 1.5-3.5 e OR 10.5, 95% CI 5.7-19.2 rispettivamente) e le infezioni (OR 1.8, 95% CI 0.7-5.0 e OR 8.9, 95% CI 2.2-36.6 rispettivamente).

Infine lo stesso studio ha dimostrato che nei gruppi con peso alla nascita 4500-4999 g e >5000 g esiste un aumento del rischio di traumi alla nascita (OR 2.4, 95% CI 2.2-2.5 e OR 3.5, 95% CI 3.0-4.2 rispettivamente), Apgar score a 5' <4 (OR 1.8, 95% CI 1.5-2.1 e OR 6.4, 95% CI 4.9-8.4 rispettivamente), crisi epilettiche neonatali (OR 1.6, 95% CI 1.3-2.0 e OR 3.3, 95% CI 2.1-5.3 rispettivamente) e sindrome da aspirazione di meconio (OR 1.5, 95% CI e OR 2.1, 95% CI 1.5-2.9)⁷.

Una Cochrane Review del 2016⁸ non ha dimostrato che l'induzione del travaglio per sospetta macrosomia fetale cambi il rischio di lesione del

plesso brachiale, ma il potere di mostrare una differenza per un evento così raro è limitato dalla potenza statistica degli studi inclusi. Anche le stime prenatali del peso fetale sono spesso imprecise, quindi molte donne potrebbero essere preoccupate inutilmente, dall'informazione e molte induzioni potrebbero non essere necessarie. Tuttavia, l'induzione del travaglio per sospetta macrosomia fetale determina un peso medio alla nascita inferiore e un minor numero di fratture e di casi di distocia di spalla. Dovrebbe essere tenuta presente anche l'osservazione inaspettata nel gruppo di induzione di un aumento del danno perineale e l'osservazione plausibile, ma di incerto significato, di un maggiore uso della fototerapia, entrambi eventi registrati nello studio più ampio.

I risultati degli studi inclusi nella revisione suggeriscono che per prevenire una frattura sarebbe necessario indurre il travaglio in 60 donne. In contesti in cui gli ostetrici possono essere ragionevolmente sicuri della loro valutazione mediante scansione del peso fetale, utilizzino un protocollo sull'induzione e abbiano buoni esiti materno-fetali dopo l'induzione, i vantaggi e gli svantaggi dell'induzione a termine o presso il termine per i feti con sospetta macrosomia, dovrebbero essere discussi con i genitori. Sebbene alcuni genitori e medici possano ritenere che l'evidenza giustifichi l'induzione, altri potrebbero giustamente non essere d'accordo. Sono necessari ulteriori studi per dirimere l'annosa questione sull'ITP in caso di sospetta macrosomia fetale.

Raccomandazioni

- **Le evidenze attuali non sono sufficienti per fare un bilancio rischio/beneficio dell'ITP in casi di sospetta eccessiva crescita fetale. Alla luce di ciò, consigliamo di discutere attentamente con la donna i pro e i contro dell'ITP**

rispetto alla condotta di attesa, al fine di giungere a una decisione condivisa.

- Qualora si decidesse di procedere a induzione è preferibile non effettuarla prima delle 39⁺⁰ settimane.

Bibliografia

1. Boyd ME, Usher RH, McLean FH. Fetal macrosomia: prediction, risks, proposed management. *Obstet Gynecol.* 1983 Jun;61(6):715–22.
2. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician.* 2001 Jul 1;64(1):169–70.
3. Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, Hirayama F, Shibuya K, Souza JP, et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *The Lancet.* 2013 Feb;381(9865):476–83.
4. Gabbe SG. *Obstetrics: normal and problem pregnancies.* Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone, Elsevier; 2007.
5. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2003 Nov;111(1):9–14.
6. Ju H, Chadha Y, Donovan T, O'Rourke P. Fetal macrosomia and pregnancy outcomes. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2009 Oct;49(5):504–9.
7. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2008 May;198(5):517.e1-517.e6.
8. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* 2016 May 22 [cited 2021 Jul 25]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000938.pub2>

19. GRAVIDANZA GEMELLARE

Le gravidanze gemellari rappresentano il 3-4% di tutte le nascite e negli ultimi due decenni il tasso di gravidanze gemellari è costantemente aumentato, essenzialmente a causa della diffusione delle tecniche di fecondazione assistita, dell'uso di farmaci che stimolano l'ovulazione e dell'aumento dell'età materna al momento del concepimento¹.

La gravidanza gemellare è associata ad un aumentato rischio rispetto alle gravidanze singole di tutte le complicanze fetο-materne della gravidanza.

Nelle gravidanze gemellari (sia monocoriali, MC, che bicoriali, BC) l'incidenza di preeclampsia è di circa il 10%, 3 volte superiore rispetto alle gravidanze singole^{2,3}. Nella gravidanza singola l'età gestazionale media (EG) al parto è di 39 settimane, nelle gravidanze gemellari l'EG media è inferiore a 36 settimane^{4,5}, che riflette una prevalenza 9 volte più alta di parto pretermine spontaneo rispetto alla gravidanza singola^{6,7}. Il diabete gestazionale complica circa il 22% delle gravidanze gemellari rispetto al 7-11% della gravidanza singola⁸. La gravidanza gemellare ha un'incidenza aumentata di mortalità perinatale e neonatale, basso peso alla nascita, difetti cromosomici o strutturali⁹⁻¹¹.

Alcune complicazioni della gravidanza gemellare sono specifiche della gravidanza MC. Le più comuni sono: la sindrome da trasfusione fetο-fetale (TTTS), dovuta alla presenza di anastomosi vascolari a livello della placenta e a un netto sbilanciamento di flusso ematico tra i gemelli; la restrizione selettiva della crescita intrauterina; la sequenza anemia-policitemia (TAP-S); la sequenza da perfusione arteriosa retrograda (TRAP-S)¹²⁻¹³. Pertanto, la gravidanza gemellare MC è a rischio aumentato di complicazioni fetο-materne¹⁴.

Complessivamente le complicanze della gravidanza gemellare generano un pesante onere

emotivo ed economico per i genitori, le famiglie e la società¹.

Per una corretta gestione della gravidanza e del momento in cui programmare il parto è necessaria una preliminare diagnosi ecografica del numero e della posizione dei feti, che deve essere ben documentata¹²⁻¹⁷.

Da sottolineare che in circa il 60% delle gravidanze gemellari bigemine, il travaglio inizierà spontaneamente prima di 37⁺⁰ settimane di gestazione; in circa il 75% delle gravidanze trigemine, il travaglio inizierà spontaneamente prima di 35⁺⁰ settimane di gestazione. Per paragone, solo in circa il 10% delle gravidanze singole il parto avviene prima di 37⁺⁰ settimane di gestazione¹⁴⁻¹⁸.

Si considera buona pratica clinica, discutere con la donna il momento in cui programmare il parto a partire dalla visita ostetrica delle 24 settimane di gestazione e non oltre le 28 settimane di gestazione.

Le raccomandazioni del NICE sulle gravidanze multiple sono state aggiornate a settembre 2019¹⁸. Per quanto riguarda la gravidanza BC, il rischio stimato di natimortalità per 1000 gravidanze aumenta dalla 34 settimane di gestazione (3.43/1000) e aumenta nuovamente dopo 37 settimane di gestazione. Il rischio di mortalità neonatale è più elevato prima di 30 settimane di gestazione (375.0/1000 a 22 settimane e 10.1/1000 a 30 settimane), tende a ridursi a partire da 34 settimane di gestazione (14.3/1000) per aumentare leggermente a 39 settimane di gestazione (4.5/1000)¹⁸. Per quanto riguarda le gravidanze MC biamniotiche (MCBA), il rischio stimato di natimortalità per 1000 gravidanze è più elevato prima di 30 settimane di gestazione e aumenta nuovamente dopo 36 settimane di gestazione (stima più alta a 5.1/1000 a 37 settimane di gestazione).



Il rischio di mortalità neonatale è più elevato prima di 30 settimane di gestazione (250.0/1000 a 22 settimane e 13.3/1000 a 29 settimane), tende a ridursi a partire da 34 settimane di gestazione per aumentare leggermente a 39 settimane di gestazione¹⁸. Per quanto riguarda le gravidanze MC monoamniotiche (MCMA), il rischio stimato di natimortalità per 1000 gravidanze è di 166.7/1000 a 31 settimane. Tutti i casi di nati morti si sono verificati prima di 34 settimane di gestazione e la maggior parte si è verificata prima di 28 settimane di gestazione¹⁸. Le gravidanze MCMA sono rare e non vi sono studi prospettici o randomizzati da cui trarre conclusioni sulla migliore gestione. Possiamo, quindi fare riferimento solo a serie di casi e opinioni di esperti¹⁹. Van Mieghem ha pubblicato nel 2014 lo studio con la casistica più numerosa di gravidanze gemellari MCMA. Gli autori concludono che il parto dovrebbe essere raccomandato a 33 settimane di gestazione²⁰. Una Cochrane Review del 2015 sulla gestione delle gravidanze monoamniotiche, basandosi su serie di casi e un'intervista a esperti in medicina materno-fetale negli Stati Uniti d'America, suggerisce un parto programmato tra 32 e 34 settimane di gestazione¹⁹.

La scelta della modalità di parto in una gravidanza multipla dipende dal numero di feti, dal tipo di corionicità e amnionicità, dalla presentazione dei feti, dall'epoca gestazionale e dall'esperienza degli operatori coinvolti nel parto, oltre che dal peso fetale stimato.

La gravidanza gemellare non è un'indicazione al taglio cesareo. Non ci sono prove sufficienti per supportare l'uso di routine del taglio cesareo programmato nella gravidanza gemellare con presentazione cefalica del primo gemello, tranne nel contesto di studi clinici randomizzati²³. Tuttavia, per le gravidanze con più di due feti non è presente in letteratura una evidenza sufficiente

a raccomandare il parto vaginale spontaneo. In questi casi un taglio cesareo sembra l'opzione più ragionevole.

Per le gravidanze gemellari BCBA, se il primo gemello è cefalico, è ragionevole proporre il parto vaginale. Se il primo gemello non è cefalico, il taglio cesareo è probabilmente l'opzione più sicura.

Barrett et al nel 2013 hanno condotto uno studio randomizzato su donne con gravidanze gemellari BC non complicate con presentazione del primo feto cefalica al momento del parto. I risultati di tale studio mostrano che il taglio cesareo programmato non riduce significativamente il rischio di morte feto-neonatale o grave morbidità neonatale, rispetto al parto vaginale pianificato (2,2% e 1,9%, rispettivamente; OR [con parto cesareo pianificato], 1,16; IC al 95%, 0,77–1,74; P=0.49)²⁴. Pertanto, nelle gravidanze gemellari BCBA, a partire da 32⁺⁰ settimane di gestazione, con un primo feto cefalico, indipendentemente dalla presentazione del secondo gemello, il parto vaginale è un'opzione che dovrebbe essere considerata, a condizione che un medico ostetrico con esperienza in manovre di versione interna del secondo gemello e assistenza al parto podalico sia disponibile in sala parto²⁵.

In molti paesi, il parto nella gravidanza MCBA è comunemente espletato con taglio cesareo; tuttavia, quando non complicata e confermando la presentazione cefalica del primo gemello, l'opzione del parto vaginale potrebbe essere offerta, con le stesse raccomandazioni necessarie per considerare il parto vaginale nella gravidanza gemellare BC: gravidanza non complicata, presentazione cefalica del primo gemello, disponibilità di un medico ostetrico con esperienza nella versione podalica interna e nel parto podalico.

Nella gravidanza MCMA, l'opzione da privilegiare è il taglio cesareo da 32⁺⁰ a 33⁺⁶ settimane di gestazione¹⁴⁻¹⁹.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda alle raccomandazioni sulla gravidanza multipla (Raccomandazione N° 11).

Raccomandazioni

Se la gravidanza multipla non è complicata e la datazione ecografica è corretta, per ridurre il rischio di esito neonatale avverso severo, il parto è indicato come di seguito:

- **Gravidanza BCBA è raccomandato il parto elettivo (ITP o TC se indicato) da 37⁺⁰ a 37⁺⁶ settimane di gestazione.**
- **Gravidanza MCBA è raccomandato il parto elettivo (ITP o TC se indicato) da 36⁺⁰ a 37⁺⁰ settimane di gestazione.**
- **Gravidanza MCMA è raccomandato il taglio cesareo da 32⁺⁰ a 33⁺⁶ settimane di gestazione.**
- **Gravidanza trigemina è raccomandato il taglio cesareo da 34⁺⁰ a 35⁺⁰ settimane di gestazione.**

Bibliografia

1. Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Klungsoyr K, Verdenik I, et al. Variations in Multiple Birth Rates and Impact on Perinatal Outcomes in Europe. *PLoS One* 2016; 11(3): e0149252.
2. Francisco C, Wright D, Benkó Z, Syngelaki A, Nicolaides KH. Hidden high rate of preeclampsia in twin compared to singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50(1): 88-92.
3. Fox NS, Roman AS, Saltzman DH, Hourizadeh T, Hastings J, Rebarber A. Risk Factors for Preeclampsia in Twin Pregnancies. *Am J Perinatol* 2014; 31(2): 163-6.
4. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: Final data for 2005. National vital statistics reports; vol 56 no 6. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2007.
5. Zhang B, Cao Z, Zhang Y, Yao C, Xiong C, Zhang Y, et al. Birthweight percentiles for twin birth neonates by gestational age in China. *Birthweight percentiles for twin birth neonates by gestational age in China. Sci Rep* 2016; 6: 31290.
6. Conde-Agudelo A, Romero R. Prediction of preterm birth in twin gestations using biophysical and biochemical tests. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(6): 583-95.
7. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (5): 1360-5.
8. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012; 5(3): 526-8.
9. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective risk of stillbirth and neonatal complications in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4353.
10. Cuckle HSJ. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998; 5 (1): 3-4.
11. Bevilacqua E, Gil MM, Nicolaides KH, Ordoñez E, Ciriigliano V, Dierickx H, et al. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45(1): 61-6.
12. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19(8): 550-5.
13. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47(2): 247-63.
14. Management of Monochorionic Twin Pregnancy: Green-top Guideline No. 51. *BJOG* 2017; 124(1): e1-e45.
15. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). Multiple Pregnancy: The Management



- of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. London: RCOG Press; 2011.
16. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG, Practice Bulletin n 169. Multifetal gestations: twin, triplet and higher order multifetal pregnancies. *Obstet Gynecol* 2016;128(4): e131-46.
 17. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: management of twin pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 144(3): 330-7.
 18. NICE guideline [NG137]. Twin and triplet pregnancy. 04 September 2019. www.nice.org.uk/guidance/ng137.
 19. Shub A, Walker SP. Planned early delivery versus expectant management for monoamniotic twins. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 4. Art. No.: CD008820.
 20. Van Mieghem T, De Heus R, Lewi L, Klaritsch P, Kollmann M, Baud D, et al. Prenatal management of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124(3): 498-506.
 21. Cheung YB, Yip P, Karlberg J. Mortality of twins and singletons by gestational age: a varying-coefficient approach. *Am J Epidemiol* 2000; 152(12): 1107-16.
 22. Dodd JM, Deussen AR, Grivell RM, Crowther CA. Elective birth at 37 weeks' gestation for women with an uncomplicated twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 2. Art. No.: CD003582.
 23. Hofmeyr GJ, Barrett JF, Crowther CA. Planned caesarean section for women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 12. Art. No.: CD006553.
 24. Barrett JF, Hannah ME, Hutton EK, Willan AR, Allen AC, Armson BA, et al. A randomized trial of planned cesarean or vaginal delivery for twin pregnancy. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1295-305.
 25. D'Alton ME. Delivery of the second twin: revisiting the age-old dilemma. *Obstet Gynecol* 2010; 115(2): 221-2.

20. CONTROINDICAZIONI ALL'ITP

Le controindicazioni all'induzione coincidono con quelle generiche per il parto vaginale spontaneo e quindi solitamente in caso di:

- pregresso cesareo con incisione longitudinale o altra isterotomia ad alto rischio;
 - precedente rottura uterina;
 - infezione da herpes genitale attiva;
 - placenta previa o vasa previa;
 - carcinoma invasivo della cervice;
 - situazione trasversa del feto;
- qualsiasi situazione di grave compromissione delle condizioni fetali e materne.

Dove possibile, nelle donne sottoposte a pregresso taglio cesareo o chirurgia dell'utero sarebbe opportuno acquisire la descrizione dell'intervento e seguire protocolli di induzione specificatamente dedicati a tali condizioni (vedi raccomandazione sull'assistenza al parto nelle donne precesarizzate, Raccomandazione N° 16).



21. METODI FARMACOLOGICI PER LA PRE-INDUZIONE E INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

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 della gravidanza protratta, 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 all'induzione. In questo caso è possibile prospettare alla donna sia un ulteriore tentativo di induzione, 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, intesa come attività contrattile efficace e regolare (2-4 contrazioni/10 min) con collo raccorciato di almeno l'80% e con progressiva dilatazione dai 5 cm, dopo almeno 15 ore di infusione ossitocica e membrane rotte (spontaneamente o con amniorexi)".

Dinoprostone

Il metodo più comunemente utilizzato per l'induzione del travaglio di parto è la somministrazione

di prostaglandine esogene, Dinoprostone e Misoprostolo. Il Dinoprostone è una preparazione sintetica chimicamente e strutturalmente identica alla PGE2 naturalmente presente nei tessuti materni, in particolare placenta, utero, membrane amnio-coriali e cervice. Il suo principale effetto a livello locale include i cambiamenti nella consistenza, dilatazione e appianamento cervicale così come, in forma indiretta, l'induzione dell'attività contrattile uterina, stimolando la risposta miometriale agli effetti dell'ossitocina endogena o esogena¹. Il Dinoprostone è presente in Italia come dispositivo vaginale a rilascio controllato da 10 mg (0,3 mg/h), gel intravaginale (da 1-2 mg) e gel intracervicale (da 0,5 mg).

L'utilizzo delle PG trova indicazione nell'induzione del travaglio in donne con cervice sfavorevole (IB <6).

Diverse review della Cochrane^{2,3} hanno dimostrato l'efficacia delle PGE2 nelle diverse formulazioni rispetto al placebo, riguardo alla probabilità di ottenere un parto entro 24 ore ed il ricorso all'utilizzo di OT.

Non si rilevano incrementi di esiti materno-fetale sfavorevoli e di incidenza di parti operativi. È presente tuttavia un lieve aumento del rischio di tachisistolia uterina con associate alterazioni della frequenza cardiaca fetale (FCF) dovute all'utilizzo del dispositivo a rilascio controllato e all'impiego di alte dosi di PGE2.

In una review del 2018¹ è stato dimostrato che, a parità di efficacia con le altre formulazioni, il dispositivo a rilascio controllato presenta il vantaggio di poter essere rimosso agevolmente laddove insorga il travaglio di parto o dove si manifestino ipertono o tachisistolia (5-15% delle donne) o altri eventi avversi. In questi casi, l'effetto del farmaco scompare entro 15 minuti dalla rimozione. Un al-

tro potenziale vantaggio del dispositivo vaginale è che il rilascio modulato e costante del farmaco può portare a una maggiore progressiva induzione della maturazione cervicale e del travaglio. Inoltre è ben tollerato dalle donne in quanto richiede una singola applicazione, a differenza della formulazione in gel sia vaginale che cervicale. A ciò si aggiunge uno studio condotto su 658 neonati, alle cui madri è stato applicato il dispositivo, che ha riscontrato punteggi di Apgar al 5° minuto ≥ 7 per il 98.2% di essi, confermandone un adeguato profilo di sicurezza anche in termini di esiti fetali¹.

L'utilizzo di PGE2 in caso di rottura prematura delle membrane è sicuro ed efficace^{4,5}. In caso di tachisistolia (più di 5 contrazioni/10 minuti per oltre 30 minuti) con o senza alterazioni del tracciato CTG, occorre rimuovere il dispositivo a lento rilascio, idratare la donna, cambiare decubito ed eventualmente considerare la tocolisi²⁻¹²; le lavande vaginali in caso di utilizzo di gel non sembrano essere vantaggiose.

Infine, un'interessante review della Cochrane del 2013¹³ ha analizzato 3 trials randomizzati che comparavano l'induzione mattutina (h. 7:00) vs. l'induzione serale (h. 21:00). Due lavori includevano la pre-induzione mattina vs. pomeriggio con PG in caso di IB sfavorevole, uno studio comparava l'induzione mattina vs. pomeriggio con OT in caso di IB favorevole o membrane rotte. Negli studi esaminati non sono emerse differenze statisticamente significative per Apgar score < 7 al 5° minuto, tasso di TC e parti operativi vaginali.

Generalmente i protocolli d'induzione dei diversi ospedali iniziano la mattina in concomitanza col cambio turno. Studi su modelli animali e sull'uomo hanno provato che l'insorgenza del travaglio segue un ritmo circadiano con una preferenza di inizio la sera e, quando ciò avviene, il travaglio di parto dura meno e sono necessari minori interventi ostetrici.

Tuttavia le donne hanno mostrato una preferen-

za d'induzione del travaglio di parto la mattina per non interrompere il sonno in caso di induzione serale. La programmazione dell'induzione dovrebbe tenere in considerazione, oltre ai bioritmi sopraindicati, anche i livelli organizzativi del singolo punto nascita relativi a:

- guardia attiva ostetrico, ginecologica, anestesiologicala e neonatologica;
- disponibilità di apparecchiature di monitoraggio adeguata;
- sala operatoria disponibile h. 24 attigua alla sala travaglio-parto.

Si raccomanda un intervallo di somministrazione di almeno 6 ore nel caso in cui si ritenga necessario l'uso di ossitocina dopo la somministrazione di dinoprostone.

Il 15 Luglio 2021 è stata rilasciato una "nota informativa importante concordata con l'agenzia europea dei medicinali (EMA) e con l'agenzia italiana del farmaco (AIFA)"¹⁴.

La recente comunicazione dell'AIFA che riprende la delibera dell'Associazione Europea sostiene la necessità di discutere con le donne i rischi e i benefici dell'induzione con Dinoprostone, nelle sue differenti formulazioni (14). Si deve comunicare alle donne che l'attività uterina e le condizioni fetali devono essere monitorate regolarmente, poiché il dinoprostone può causare iperstimolazione. Una delle finalità di questo documento è sensibilizzare le donne a comunicare agli operatori la comparsa di attività contrattile uterina. Si deve però tenere conto del fatto che anche il misoprostolo, in dipendenza del dosaggio può causare iperstimolazione e sebbene questo farmaco non sia compreso nel documento dell'AIFA ci sembra buona norma estendere le necessità di comunicazione anche alle donne indotte con misoprostolo. L'induzione sarà interrotta e i farmaci utilizzati potranno talvolta essere rimossi. L'iperstimolazione può essere trattata con la tocolisi.



Si consiglia di seguire le linee guida dei produttori sull'uso di preparati a base di dinoprostone e di misoprostolo per l'induzione del travaglio, incluso la rimozione dei sistemi a rilascio controllato di dinoprostone.

Per ciò che concerne il monitoraggio cardiocografico gli estensori di questa raccomandazione sostengono la necessità di sottoporre la donna a cardiocografia della durata di 20-40 minuti, fino al raggiungimento della reattività fetale (vedi raccomandazioni sulla cardiocografia ante partum, Raccomandazione N° 14), prima dell'induzione e subito dopo l'applicazione del farmaco per un tempo che dipenderà dai protocolli locali di ogni centro. Viceversa, il documento AIFA differenzia l'induzione con Prepidil, dove sostiene la necessità di "monitoraggio elettronico continuo dell'attività contrattile uterina e della frequenza cardiaca fetale" dall'induzione con Propess, in cui raccomanda "di monitorare regolarmente e attentamente sia l'attività uterina, sia le condizioni del feto".

Gli estensori di questa raccomandazione interpretano tutto ciò come necessità di monitorare con attenzione la comparsa di attività contrattile e qualora essa compaia dopo la somministrazione del farmaco, consigliano di valutare lo stato di benessere fetale eseguendo la cardiocografia.

Riteniamo opportuno che gli operatori si concentrino sulla presenza o meno di attività contrattile, per cui, fatto salva la dimostrazione di benessere fetale prima della somministrazione del farmaco, la necessità di proseguire il monitoraggio subito dopo la somministrazione del farmaco dipenderà dalla presenza o meno di attività contrattile. È la presenza di attività contrattile che indicherà la necessità di monitoraggio cardiocografico, in quanto non è il farmaco di per se che determina la comparsa di complicanze fetali, bensì l'attività contrattile che esso può causare. Per cui in assenza di attività contrattile il rischio ipossico fetale è ridotto

e di conseguenza non è necessario il monitoraggio cardiocografico continuo.

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 risorse¹⁵. Per questo motivo l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha incluso il misoprostolo nell'elenco dei farmaci essenziali¹⁶ 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 uterine¹⁷. La forza delle raccomandazioni e il livello delle evidenze riguardo l'utilizzo del misoprostolo sono supportati da un'ampia bibliografia¹⁸⁻²⁵, 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 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 tre ore, 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 tre ore 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.

Nel dicembre 2020 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) .

Protocollo di induzione del travaglio di parto con misoprostolo 25 mcg

La prima dose di misoprostolo (25 mcg) deve essere somministrata dopo aver sottoposto la donna a un normale NST (Non Stress Test) che risulti reattivo²⁶. 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 donne 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 viscere uterino. La somministrazione non deve essere “automatica”, ma preceduta dalla valutazione dell'eventuale condizione di travaglio in atto, anche in fase 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 è consigliato per 30 minuti dopo ogni somministrazione ma può essere modificato sulla base dell'esperienza e dei protocolli condivisi in ogni singolo centro. Questa possibilità è determinata dal fatto che nel caso della somministrazione di Angusta, la quantità di misoprostolo è garantita dal produttore, di conseguenza non riteniamo utile normare rigidamente i controlli dello stato di benessere fetale.

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.

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.

Controindicazioni assolute all'utilizzo del misoprostolo per l'ITP sono:

- 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
- donne con insufficienza renale.

L'induzione con misoprostolo deve essere eseguita, anche nelle gravidanze a basso rischio, in ambiente ospedaliero, con la donna sottoposta a regime di ricovero.

Nel 2016, Alfirevic e coll.²⁷ hanno confrontato l'efficacia, la sicurezza e i costi dei vari metodi di induzione conosciuti. Da una revisione sistematica di circa 611 studi è emerso che in donne con sacco integro e cervice favorevole amniorexi e ossitocina per via endovenosa, mostravano la maggiore efficacia in termini di espletamento di parto per via vaginale entro 24 ore mentre, in donne con sacco rotto e/o cervice sfavorevole misoprostolo orale/sublinguale e titolato a basse dosi, misoprostolo vaginale e dinoprostone vaginale avevano le maggiori probabilità di successo. Il misoprostolo vaginale ad alte dosi (>50 mcg) ha dimostrato la maggiore efficacia in termini di ottenimento di parto vaginale entro 24 ore e minor tasso di tagli cesarei, ma è associato ad un maggior rischio di tachisistolia. Tra le formulazioni orali, il misoprostolo orale/sublinguale è quello con il minor costo, ma il misoprostolo orale titolato è

stato identificato come il metodo di induzione con il miglior rapporto costo/beneficio.

Raccomandazioni

- **L'utilizzo di PGE2 (Dinoprostone) è sicuro ed efficace, anche in caso di rottura prematura delle membrane e di gravidanza gemellare.**
- **Il dispositivo a rilascio controllato di Dinoprostone presenta il vantaggio di poter essere rimosso agevolmente laddove insorga il travaglio di parto o dove si manifestino ipertono o tachisistolia o altri eventi avversi.**
- **In caso di utilizzo di prostaglandine, insieme al controllo CTG, porre l'enfasi diagnostica sulla presenza o meno dell'attività contrattile che guiderà la necessità e le tempistiche di esecuzione del monitoraggio cardiocografico.**
- **Si raccomanda un intervallo di somministrazione di almeno 6 ore nel caso in cui si ritenga necessario l'uso di ossitocina dopo la somministrazione di dinoprostone.**
- **Rispetto alle altre classi di prostaglandine il misoprostolo mostra un'efficacia superiore**
- **Se dopo la somministrazione di misoprostolo di decide di somministrare ossitocina è bene attendere almeno 4 ore prima di cominciare la perfusione ossitocica.**
- **La tempistica del monitoraggio cardiocografico durante l'induzione con Misoprostolo può essere regolata dalla valutazione della risposta contrattile del viscere uterino. Non è richiesto sempre un monitoraggio continuo, a meno che la donna non sia in travaglio di parto.**

Bibliografia

1. Shirley M. Dinoprostone Vaginal Insert: A Review in Cervical Ripening. *Drugs*. 2018 Oct;78(15):1615–24.

2. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003 [cited 2021 Jul 1]. p. CD003101. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003101>
3. Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2014 Jun 19 [cited 2021 Jul 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003101.pub3>
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Great Britain), National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Great Britain). Induction of labour. London: RCOG Press; 2008.
5. Cunningham FG, et al. Induction of labor. In Williams Obstetrics (22nd edn). McGraw-Hill: NY.; 2005. 536–545 p.
6. Società Lombarda di Ostetricia e Ginecologia (SLOG). Raccomandazioni per l'induzione del travaglio di parto a termine del travaglio di parto a termine e nella gravidanza protratta e nella gravidanza protratta. 2011.
7. Hughes E. Dinoprostone vaginal insert for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2001 May;97(5):847–55.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Great Britain), Clinical Effectiveness Support Unit. Induction of labour. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2001.
9. Triglia MT, Palamara F, Lojacono A, Prefumo F, Frusca T. A randomized controlled trial of 24-hour vaginal dinoprostone pessary compared to gel for induction of labor in term pregnancies with a Bishop score ≤ 4 . *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 May;89(5):651–7.
10. Strobelt N, Meregalli V, Ratti M, Mariani S, Zani G, Morana S. Randomized study on removable PGE2 vaginal insert versus PGE2 cervical gel for cervical priming and labor induction in low-Bishop-score pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006 Jan;85(3):302–5.
11. M, Kelly AJ, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2008 Jan 23 [cited 2021 Jul 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006971>
12. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J, Corbett T, Leduc D, et al. Induction of Labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013 Sep;35(9):840–57.
13. Bakker JJ, van der Goes BY, Pei M, Mol BWJ, van der Post JA. Morning versus evening induction of labour for improving outcomes. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013 Feb 28 [cited 2021 Jul 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007707.pub2>
14. Nota informativa importante concordata con l'agenzia europea dei medicinali (ema) e con l'agenzia italiana del farmaco (AIFA) [Internet]. 2021. Available from: https://r.email.ecommunications.it/mk/mr/AAZPXPCeCsTpokRWGVK8zEQZi4dbYun4w0XrV3sc-eH20fyrGz3z-Z8enr_-w-mR7CsMwQ-R1X9ISSgaR6u5hdj1HoPuqP6j-fAa0kVubhxtPRmSLEvCTtyQ
15. Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza JP. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2013 May;121(2):186–9.
16. WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (2009: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (2009). WHO model list of essential medicines: 16th list, March 2009. World Health Organization.
17. Amini M, Reis M, Wide-Svensson D. A Relative Bioavailability Study of Two Misoprostol Formulations Following a Single Oral or Sublingual Administration. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 12;11:50.
18. Bolla D, Weissleder SV, Radan A-P, Gasparri ML, Raio L, Müller M, et al. Misoprostol vaginal insert versus miso-



- proctol vaginal tablets for the induction of labour: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Dec;18(1):149.
19. Hokkila E, Kruit H, Rahkonen L, Timonen S, Mattila M, Laatio L, 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 Aug;98(8):1032–9.
 20. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2009 Aug;114(2):386–97.
 21. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. [Internet]. 2011 [cited 2021 May 17]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf
 22. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2021 Jul 1]. p. CD001338.pub2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001338.pub2>
 23. Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF. Misoprostol Vaginal Insert for Successful Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Mar;117(3):533–41.
 24. Souza A, Amorim M, Feitosa F. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008 Oct;115(11):1340–9.
 25. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015 Feb 5;350(feb05 10):h217–h217.
 26. SIGO, AOGOI, AGUI; Fondazione Confalonieri Ragonese. Monitoraggio cardiocografico in travaglio. 2018.
 27. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2016 Aug;20(65):1–584.

22. FARMACI PER INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

L'Ossitocina (OT) è un ormone nonapeptide prodotto dall'ipofisi posteriore capace di stimolare la contrazione uterina. La sua secrezione è provocata da una serie di stimoli quali impulsi nervosi (dall'utero, dal capezzolo, da percezioni esterne) e da azioni bioumorali (prostaglandine, prevalenza estrogenica) con picchi ogni 3-5 minuti in travaglio¹. L'OT ha un'emivita breve, di 5-12 minuti² ed uno steady-state plasmatico³ e di risposta uterina⁴ di circa 30-40 minuti. L'OT è il più comune farmaco al mondo utilizzato per l'induzione del travaglio di parto^{1,5-8}. Può essere utilizzata in infusione continua o pulsatile, in associazione o meno con l'amniorexi (in successione temporale indipendente)¹ e dopo maturazione cervicale con PG o metodi meccanici. L'OT e l'Amniorexi non sono efficaci per la pre-induzione⁷, ma solo in caso di indice di Bishop (IB) favorevole (IB >6). *L'infusione di OT, se necessaria, può iniziare 6 ore dopo la somministrazione di PGE2 (Dinoprostone) o dopo 4 ore dalla somministrazione di PGE1 (Misoprostolo)*⁹. La posologia migliore non è conosciuta ed esistono diversi protocolli con somministrazione sia ad alto che a basso dosaggio⁷. È raccomandato il monitoraggio in continuo della frequenza cardiaca fetale (FCF) e dell'attività contrattile uterina in corso di infusione con OT¹⁰.

Modalità di somministrazione, dosaggio e protocolli

Esistono numerosi protocolli per la somministrazione dell'ossitocina, i quali differiscono per preparazione della soluzione da iniettare, tempi di incremento del dosaggio e dosi massime di somministrazione. Per praticità nella presente raccomandazione si utilizzerà la posologia che tiene conto della diluizione di 5U in 500 cc di So-

luzione Fisiologica NaCl 9% (pari a 10 mU/ml), anche se la diluizione utilizzata potrebbe essere differente e condizionare la quantità di ossitocina utilizzata che è quello che il medico e l'ostetrica devono sempre tenere presente. L'OT, in considerazione dei potenziali effetti avversi conseguenti al non controllo adeguato della velocità di infusione, dovrebbe essere somministrata utilizzando pompe di infusione che permettano un preciso controllo del flusso/minuto. Nel caso in cui non si disponesse di pompa di infusione, si raccomanda di farne esplicita richiesta all'amministrazione. In considerazione di quanto detto, riteniamo che un tempo medio di 24-36 mesi sia adeguato per consentire a tutte le Aziende Sanitarie Italiane di dotare tutte le Sale Parto degli strumenti necessari per la somministrazione controllata di Ossitocina mediante pompe di infusione. Ricordare che 1 ml equivale a 20 gocce (gtt) quindi, nel caso della titolazione di cui sopra: 1 mU di OT = 2 gtt. Sebbene non sia stabilito un valore massimo di dosaggio totale di OT (se non quello dato dalla risposta dell'attività contrattile uterina), i protocolli più frequentemente riportati in letteratura sono¹¹⁻¹⁴:

- PROTOCOLLO A BASSE DOSI:
 - Dose iniziale: da 0.5 a 2 mU/min (1-4 gtt/min);
 - Intervallo di aumento: ogni 30-40 minuti;
 - Dose d'incremento: da 1 a 2 mU/min (2-4 gtt/min);
 - Dose massima: 30 mU/min (60 gtt/min).
 - PROTOCOLLO AD ALTE DOSI:
 - Dose iniziale: da 4 a 6 mU/min (8-12 gtt/min);
 - Intervallo di aumento: ogni 30-40 minuti;
 - Dose d'incremento: da 4 a 6 mU/min (8-12 gtt/min);
 - Dose massima: 30 mU/min (60 gtt/min).
- In genere, la dose necessaria per sostenere



una buona attività contrattile in travaglio è di 8-12 mU/min (16-24 gtt/min)⁷. *Intervalli di incremento dell'infusione minori ai 30 minuti non considerano le proprietà farmacocinetiche dell'OT e risultano inappropriati.*

Diversi studi in Letteratura^{5,11-13} e le LG internazionali^{5,7,8}, hanno confrontato gli schemi terapeutici di OT ad alte e basse dosi sia per l'induzione che per il travaglio prolungato. In sintesi:

- I regimi ad alte dosi sono associati a:
 - riduzione della durata del I stadio del travaglio, dell'intervallo induzione-parto e di corionamniositi;
 - nessuna differenza di incidenza di tagli cesarei;
 - nessuna evidenza di aumento di morbilità materno-neonatale;
 - maggior tasso di tachisistolia;
 - aumento d'incidenza di parti precipitosi.
- I regimi a basse dosi sono associati a:
 - minor rischio di tachisistolia con alterazione della FCF;
 - nel complesso, utilizzo di dosi minori.

Mancano evidenze sufficienti per raccomandare l'utilizzo routinario dei regimi posologici ad alte dosi di OT per l'induzione e per il travaglio prolungato^{12,13}. Schemi di ossitocina ad alte dosi, infatti, comparati con regimi a basse dosi, non sempre sono associati ad una minor frequenza di TC, ed in più portano ad un maggior rischio di tachisistolia, percentuali simili di parti strumentali, prevalentemente con l'indicazione del distress fetale. Per tali ragioni potrebbe essere ragionevole consigliare l'utilizzo di schemi di ossitocina a basse dosi¹⁵.

L'OT da sola appare meno efficace per l'induzione del travaglio rispetto alle PG^{16,17} determinando un incremento del ricorso all'analgesia epidurale; per contro, l'uso dell'OT è associato ad una riduzione del rischio di infezioni materne e neonatali in caso di membrane rotte. Il successo dell'in-

duzione e l'esito neonatale non hanno mostrato differenze significative in uno studio randomizzato tra l'utilizzo di OT+Amniorexi e PGE2 vaginali¹⁸; l'intervallo induzione-parto è risultato ridotto nelle donne indotte con OT+Amniorexi dopo pre-induzione con PGE2 vaginali.

Una review sistematica, network metanalisi e analisi costo beneficio riguardo il miglior metodo di induzione del travaglio di parto, ha dimostrato che l'utilizzo del misoprostolo (preferibilmente orale e a basse dosi) e della OT associato ad Amniorexi (in caso di donne con IB favorevole) è quello con il maggior successo nell'espletamento del parto per via vaginale entro 24 ore dall'induzione¹⁹.

Comparando invece l'utilizzo del solo catetere di Foley, della sola OT o della combinazione dei due, sembra che l'induzione del travaglio di parto col solo catetere aumenti la probabilità di espletare un parto per via vaginale, ma aumenta il tempo che intercorre tra l'induzione ed il parto, con complicanze simili²⁰.

In caso di prolungamento della fase latente del travaglio, l'utilizzo simultaneo dell'Amniorexi+OT (non necessariamente nel seguente ordine) riduce la durata del travaglio di circa 2-3 ore rispetto alle due procedure eseguite singolarmente. È stato osservato un aumento del grado di soddisfazione delle donne e nessuna differenza significativa relativa al tipo di parto e all'outcome neonatale²¹.

In caso di rottura prematura delle membrane a termine, è stato dimostrato in un'ampia metanalisi²² che l'induzione medica precoce del travaglio (sia con PGE2 intravaginali che con OT EV) rispetto ad un management d'attesa riduce l'incidenza di corionamniositi, endometriti, ricoveri neonatali in UTIN senza aumentare significativamente il tasso di TC o infezioni neonatali.

Sempre in caso di rottura prematura delle

membrane, è stato comparato l'uso del catetere di Foley insieme all'OT o la sola OT a partire dalle 34 settimane, ed è stato visto che l'aggiunta del catetere di Foley non accorcia l'intervallo di tempo tra l'induzione ed il parto, ma piuttosto aumenta il rischio di infezioni intramniotiche²³. È stato inoltre comparato l'utilizzo dell'OT (schema a basse dosi) con quello del misoprostolo (sublinguale) in donne a termine con rottura prematura delle membrane; dai risultati di questo studio è possibile concludere che, nonostante il tempo che intercorre tra l'induzione e la fase attiva del travaglio sia simile, l'utilizzo del misoprostolo in queste donne è da consigliare data la sua maggior efficacia ed i migliori esiti neonatali²⁴.

L'OT ha un'estrema variabilità di risposta individuale e risulta inappropriato attenersi rigidamente ai protocolli senza tenere in considerazione la risposta uterina e spetta al clinico valutare il dosaggio dell'OT in base alla risposta dell'attività contrattile e alle caratteristiche fisiche della donna, ad esempio in caso di BMI elevato⁷. Dati gli esiti materno-neonatali sovrapponibili, è preferibile, salvo in casi particolari, l'utilizzo di infusioni a basse dosi^{18,21,22}. Gli effetti dell'OT sull'attività contrattile uterina sono esclusivamente dose-dipendenti^{25,26}.

L'infusione di OT non deve essere necessariamente protratta fino all'espletamento del parto, ma può essere sospesa una volta insorta la fase attiva del travaglio, anche in assenza di tachisistolia: una volta raggiunta un'attività contrattile uterina valida e regolare, "più tempo e meno OT" è generalmente la scelta migliore^{25,27}. L'interruzione dell'infusione di OT durante la fase attiva del travaglio di parto è associata ad un minor numero di parti operativi²⁸, ad un tasso simile di TC (con un possibile tasso minore di TC d'urgenza), minor numero di neonati con sequele da asfissia, minor incidenza di eventi avversi materno-neonatali durante il travaglio ed

il parto²⁹; è legato infine ad un lieve aumento del rischio di corionamniosite³⁰. La somministrazione discontinua di OT durante la fase attiva del travaglio, inoltre, può ridurre il tasso di tachisistolia associata ad alterazione del CTG, ma può anche ridurre gli effetti avversi della OT, grazie ad una minor quantità di farmaco totale somministrato (ad esempio nausea, vomito, cefalea, alterazioni della frequenza cardiaca fetale)³¹.

A causa della sua azione antidiuretica, l'intossicazione idrica è possibile con dosaggi elevati (>40 mU/min)⁷: non bisogna quindi sovraccaricare di liquidi la donna in caso di infusione con OT. Se da una parte la tachisistolia può determinare raramente *abrutio placentae* e rottura uterina^{8,32}, più frequentemente essa è associata a distress fetale con ipossia³³, acidemia alla nascita³⁴ ed emorragia del post-partum³⁵.

Uno studio di coorte retrospettivo eseguito su donne primigravide in travaglio spontaneo, ha valutato il rischio di emorragia del post-partum legata all'uso di ossitocina in travaglio, ed ha dimostrato un aumentato rischio nel caso in cui l'intervallo tra gli aumenti del dosaggio di OT siano più brevi di 20 minuti³⁶.

Nel 2008 "The Institute for Safe Medication Practices" (ISMP)³⁷ ha incluso l'OT in una lista di 11 tra i farmaci "a più alto rischio di danno in caso di utilizzo non appropriato e che richiede pertanto specifiche misure per ridurre il rischio di errore", tra i quali quello di adottare protocolli, linee guida di utilizzo e la somministrazione controllata di ossitocina mediante pompe di infusione. L'utilizzo inappropriato di Ossitocina è infatti tra le principali cause di contenzioso medico-legale in ostetricia³⁸⁻⁴⁰. L'impiego di protocolli a basse dosi in cui l'infusione di OT è correlata alla risposta materno-fetale, il tutto documentato in una check-list, migliora gli esiti materno-neonatali^{25,41}.

Per quanto concerne l'utilizzo dell'ossitocina



nelle donne con pregresso taglio cesareo, si rimanda alla Raccomandazione n. 16 pubblicata dalla Fondazione Ragonese nel dicembre 2021.

Se dopo 15 ore di infusione ossitocica non si ha travaglio attivo, in condizioni di benessere materno e fetale, si deve interrogare con attenzione la donna per valutare l'eventualità di effettuare una pausa e riprendere l'infusione o eseguire un taglio cesareo per fallimento di induzione. Entrambe le azioni sono indicate.

Raccomandazioni

- In casi di IB favorevole (IB>6), per l'ITP si raccomanda di somministrare l'ossitocina seguendo schemi di provata efficacia. La scelta tra regime ad "alte dosi" o a "basse dosi" dovrebbe essere contestualizzata e individualizzata, prediligendo il regime "a basse dosi" per la minor incidenza di tachistolia.
- È raccomandato il monitoraggio in continuo della frequenza cardiaca fetale (FCF) e dell'attività contrattile uterina in corso di infusione con OT
- L'OT, in considerazione dei potenziali effetti avversi conseguenti al non controllo adeguato della velocità di infusione, dovrebbe essere somministrata utilizzando pompe di infusione che permettano un preciso controllo del flusso-minuto.
- L'infusione di OT non deve essere necessariamente protratta fino all'espletamento del parto, ma dovrebbe essere sospesa una volta insorta la fase attiva del travaglio
- L'OT può essere utilizzata con cautela in caso di pregresso TC e sotto stretta sorveglianza del benessere materno-fetale per l'incremento del rischio di rottura uterina, non superando la dose di 20 mU/min.

Bibliografia

1. Age.Na.S. Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico. Linee guida nazionali di riferimento. 2004.
2. Leake RD, Weitzman RE, Fisher DA. Pharmacokinetics of oxytocin in the human subject. *Obstet Gynecol.* 1980 Dec;56(6):701-4.
3. Seitchik J, Amico J, Robinson AG, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1984 Oct;150(3):225-8.
4. Seitchik J, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor II. Uterine activity data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1983 Mar;145(5):526-9.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Great Britain), National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Great Britain). *Induction of labour.* London: RCOG Press; 2008.
6. Società Lombarda di Ostetricia e Ginecologia (SLOG). RACCOMANDAZIONI PER L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO A TERMINE DEL TRAVAGLIO DI PARTO A TERMINE E NELLA GRAVIDANZA PROTRATTA E NELLA GRAVIDANZA PROTRATTA. 2011.
7. Leduc D, Biringer A, Lee L, Dy J, Corbett T, Leduc D, et al. Induction of Labour. *Journal of Obstetrics and Gynecology Canada.* 2013 Sep;35(9):840-57.
8. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology.* 2009 Aug;114(2):386-97.
9. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) [Internet]. 2021. Available from: https://r.email.ecommunications.it/mk/mr/AAZPXPCeCsTpoKRWGVK8zEQZi4dbYun4w0X-rV3sc-eH20fyrGz3zZ8enr_-w-mR7CsMwQ-R1X9ISS-gaR6u5hdj1HoPuqP6jfAa0kVubhxtPRmSLEvCTTyQ
10. Liston R, Sawchuck D, Young D, Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada, British Columbia Perinatal Health Program. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007 Sep;29(9 Suppl 4):S3-56.
11. Zhang J, Branch DW, Ramirez MM, Laughon SK, Reddy

- U, Hoffman M, et al. Oxytocin Regimen for Labor Augmentation, Labor Progression, and Perinatal Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Aug;118(2):249–56.
12. Kenyon S, Tokumasu H, Dowswell T, Pledge D, Mori R. High-dose versus low-dose oxytocin for augmentation of delayed labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013 Jul 13 [cited 2021 Jun 12]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007201.pub3>
 13. Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2014 Oct 9 [cited 2021 Jun 12]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009701.pub2>
 14. Patka JH, Lodolce AE, Johnston AK. High- versus Low-Dose Oxytocin for Augmentation or Induction of Labor. *Ann Pharmacother*. 2005 Jan;39(1):95–101.
 15. Selin L, Wennerholm U-B, Jonsson M, Dencker A, Wallin G, Wiberg-Itzel E, et al. High-dose versus low-dose of oxytocin for labour augmentation: a randomised controlled trial. *Women and Birth*. 2019 Aug;32(4):356–63.
 16. Kelly AJ, Malik S, Smith L, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2021 Jun 12]. p. CD003101.pub2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003101.pub2>
 17. Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2009 Oct 7 [cited 2021 Jun 12]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003246.pub2>
 18. Parazzini F, Benedetto C, Danti L, Zanini A, Facchinetti F, Ettore G, et al. A randomized comparison of vaginal prostaglandin E2 with oxytocin plus amniotomy for induction of labour in women with intermediately ripe cervixes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1998 Oct;81(1):15–20.
 19. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2016 Aug;20(65):1–584.
 20. El Khouly NI. A prospective randomized trial comparing Foley catheter, oxytocin, and combination Foley catheter-oxytocin for labour induction with unfavourable cervix. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017 Apr 3;37(3):309–14.
 21. Nachum Z, Garmi G, Kadan Y, Zafran N, Shalev E, Salim R. Comparison between amniotomy, oxytocin or both for augmentation of labor in prolonged latent phase: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8(1):136.
 22. Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady V, Varatharaju B. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2021 May 17]. p. CD005302.pub2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005302.pub2>
 23. Mackeen AD, Durie DE, Lin M, Huls CK, Qureshey E, Paglia MJ, et al. Foley Plus Oxytocin Compared With Oxytocin for Induction After Membrane Rupture: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Jan;131(1):4–11.
 24. Pourali L, Saghafi N, Eslami Hasan Abadi S, Tara F, Vatanchi AM, Motamedi E. Induction of labour in term premature rupture of membranes; oxytocin versus sublingual misoprostol; a randomised clinical trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018 Feb 17;38(2):167–71.
 25. Clark S, Belfort M, Saade G, Hankins G, Miller D, Frye D, et al. Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 Nov;197(5):480.e1–480.e5.



26. Freeman RK, Nageotte M. A protocol for use of oxytocin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 Nov;197(5):445–6.
27. Rouse D. Active-phase labor arrest: oxytocin augmentation for at least 4 hours. *Obstetrics & Gynecology*. 1999 Mar;93(3):323–8.
28. Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Ben-Shlomo I, Shalev E. For how long should oxytocin be continued during induction of labour? *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2004 Apr;111(4):331–4.
29. Boie S, Glavind J, Uldbjerg N, Bakker JJH, van der Post JAM, Steer PJ, et al. CONDISOX- continued versus discontinued oxytocin stimulation of induced labour in a double-blind randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Dec;19(1):320.
30. Diven LC, Rochon ML, Gogle J, Eid S, Smulian JC, Quiñones JN. Oxytocin discontinuation during active labor in women who undergo labor induction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 Dec;207(6):471.e1-471.e8.
31. Boie S, Glavind J, Velu AV, Mol BWJ, Uldbjerg N, de Graaf I, et al. Discontinuation of intravenous oxytocin in the active phase of induced labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2018 Aug 20 [cited 2021 Jun 12]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012274.pub2>
32. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. [Internet]. 2011 [cited 2021 May 17]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf
33. Johnson N, Oudgaarden E, Montague I, McNamara H. The effect of oxytocin-induced hyperstimulation on fetal oxygen. *BJOG: An international journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1994 Sep;101(9):805–7.
34. Jonsson M, Nordén-Lindeberg S, Östlund I, Hanson U. Acidemia at birth, related to obstetric characteristics and to oxytocin use, during the last two hours of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008 Jan;87(7):745–50.
35. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, Rudigoz R-C, Bouvier-Colle M-H, Deneux-Tharaux C. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open*. 2011 Dec 21;1(2):e000514–e000514.
36. Loscul C, Chantry A-A, Caubit L, Deneux-Tharaux C, Goffinet F, Le Ray C. Association entre les intervalles d'augmentation de l'oxytocine pendant le travail et le risque d'hémorragie du post-partum. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2016 Sep;45(7):708–15.
37. Institute for Safe Medical Practices. High alert medications. [Internet]. Available from: www.ismp.org.
38. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Meyers JA. Reducing Obstetric Litigation Through Alterations in Practice Patterns. *Obstetrics & Gynecology*. 2008 Dec;112(6):1279–83.
39. Strunk AL, Esser L. Overview of the 2003 survey of professional liability. *ACOG clinical review*. 2004;9.
40. NHS Litigation Authority. Ten years of maternity claims: An Analysis of NHS Litigation Authority Data. 2012.
41. Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009 Jan;200(1):35.e1-35.e6.

23. METODI MECCANICI PER LA PRE-INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi, che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo dei metodi meccanici per la pre-induzione del travaglio di parto con IB sfavorevole ($IB \leq 4$).

I metodi meccanici si ritiene che agiscano stimolando la produzione endogena di prostaglandine attraverso lo stiramento delle membrane amnio-coriali e delle cellule miometriali, e favorendo la produzione di ossitocina (OT) endogena mediante il riflesso di Ferguson.

L'analisi della letteratura¹⁻¹³ ha messo in evidenza:

- percentuali sovrapponibili di TC rispetto all'utilizzo delle prostaglandine (PGE2);
- efficacia sovrapponibile alle prostaglandine (PGE2 e PGE1);
- riduzione del rischio di iperstimolazione uterina con alterazioni del battito cardiaco fetale rispetto alle prostaglandine (PG);
- riduzione del rischio di TC in confronto all'utilizzo di ossitocina (OT);
- maggior necessità di infusione di OT nel corso del travaglio;
- buon profilo di sicurezza nelle donne con pregresso TC;
- basso costo.

Esistono invece dati eterogenei riguardo l'aumentato rischio di infezioni materno-neonatali correlate all'induzione meccanica^{4,10,11}. Diversi studi hanno utilizzato come criteri di esclusione la rottura prematura delle membrane e le infezioni materne in atto (corionamniosite). La profilassi antibiotica nelle donne con tampone vaginale positivo per SGB (Streptococco di Gruppo B) riduce di per sé il numero delle endometriti nel post-partum¹¹. Nel complesso, gli studi pubblicati tendono a non riconoscere un rilevante rischio infettivo materno-neonatale legato all'utilizzo dei metodi

meccanici di induzione. A tal proposito, è stato recentemente pubblicato uno studio sull'induzione meccanica in donne con rottura prematura pretermine delle membrane (pPROM) tra le 34-37 settimane di gestazione: non è risultata alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso di infezione intrauterina (che comunque risulta contenuto) rispetto ad un gruppo di pPROM indotte con prostaglandine (PG)¹⁴. Una revisione sistematica sui rischi materno-feto-neonatali associati all'induzione con catetere trans-cervicale ha riportato un rischio complessivo di sviluppare un'infezione materna intrapartum dell'11.3%, di infezione materna post-partum del 3.3% e di infezione neonatale del 4.6% (15). McMaster K et al. in una revisione sistematica e meta-analisi della letteratura sull'uso di catetere trans-cervicale e morbosità infettiva associata non hanno rilevato un aumentato rischio infettivo per la coppia madre-bambino: sono stati riportati simili tassi di corionamniositi (7.2% vs 7.2%), endometriti (3.8% vs 3.5%) e infezione neonatale (3.2% vs 3.6%) nel gruppo dell'induzione meccanica e in quello con prostaglandine rispettivamente¹⁶.

I metodi meccanici al momento disponibili e più utilizzati sono:

- Cateteri trans-cervicali: catetere a singolo palloncino (catetere di Foley – uso off label) e a doppio palloncino (catetere di Cook).
- Dilatatori igroscopici: laminaria e i suoi derivati sintetici (Dilapan S).

Cateteri trans-cervicali

Si raccomandano¹⁷ le seguenti operazioni preliminari:

- tracciato cardiocografico (CTG) per almeno 30 min come per gli altri tipi di induzione, non

è necessario proseguire monitoraggio durante inserimento del catetere;

- visita ostetrica e definizione del IB, disinfezione dei genitali e visualizzazione della portio con speculum.

Modalità di applicazione di Catetere a singolo palloncino (catetere di Foley – uso off label):

- introduzione con pinza ad anelli del catetere attraverso l'OUE sino a portare il palloncino oltre l'OUI;
- introduzione lenta di 40 cc di Soluzione Fisiologica ed esecuzione di una modica trazione sul catetere verso l'esterno. Ricordare di rimuovere a questo punto lo speculum;
- introduzione lenta di 20 cc per volta (fino ad un massimo di 80 cc).

Modalità di applicazione di catetere a doppio palloncino (catetere di Cook):

- introduzione del catetere utilizzando apposito stiletto in maniera tale che il palloncino uterino oltrepassi l'OUE e, dopo avere rimosso lo stiletto, che anche il palloncino vaginale oltrepassi l'OUE e quindi il palloncino uterino sia al di sopra dell'OUI;
- introduzione di 40 cc di Soluzione Fisiologica nel pallone uterino (porta di ingresso rosso con lettera U) ed esecuzione di una modica trazione sul catetere verso l'esterno;
- introduzione di 20 cc di Soluzione Fisiologica nel pallone vaginale (porta di ingresso verde con lettera V). Rimuovere a questo punto lo speculum e introdurre ulteriori 20 cc di Soluzione Fisiologica nel pallone vaginale (porta di ingresso verde con lettera V);
- introduzione lenta di 20 cc per ogni palloncino (fino ad un massimo di 80 cc per ogni palloncino). Operazioni conclusive:
- fessaggio del catetere sull'interno coscia della donna;
- dopo posizionamento eseguire il monitoraggio CTG per almeno 30 minuti.

Il catetere trans-cervicale va rimosso preferibilmente dopo almeno 12 h in caso del doppio palloncino e dopo 12/24 h in caso di utilizzo del Foley. Pez V. et al. hanno messo a confronto il catetere a singolo palloncino con quello a doppio palloncino e Dinoprostone: è risultato un tasso di parti vaginali simile per tutti i gruppi in studio (78% singolo palloncino vs 75% doppio palloncino vs 71% Dinoprostone); è risultata una maggior necessità di successiva infusione di ossitocina nel gruppo di donne con catetere a singolo palloncino; è emersa una significativa differenza dei costi (9 euro per il singolo palloncino vs 55 euro del doppio palloncino vs 81 euro del Dinoprostone)¹⁸.

I cateteri vanno, inoltre, rimossi prima in presenza di:

- PROM (i dati della letteratura sono eterogenei; alcuni studi recenti hanno utilizzato cateteri trans-cervicali per induzione anche in casi di PROM e pPROM, tuttavia il suo uso rimane fuori indicazione - off label)
- espulsione spontanea del catetere
- insorgenza del travaglio
- alterazioni del CTG.

Dilatatori igroscopici

L'uso di dilatatori igroscopici per ottenere la maturazione cervicale è pratica piuttosto antica. Ha avuto origine con l'uso della laminaria, prodotto di origine naturale, che prevedeva l'inserimento nella cervice di steli di alghe marine, capaci di assorbire liquidi, espandersi e, dilatare delicatamente la cervice. Oggi è disponibile il dilatatore osmotico sintetico (Dilapan-S). Il Dilapan-S si presenta, prima dell'utilizzo, come un bastoncino rigido di pochi millimetri di spessore e con una impugnatura in plastica che ne facilita l'inserimento. Dopo l'inserimento nel canale cervicale in seguito all'assorbimento dei liquidi aumenta il suo volume (fino

a 15 millimetri) dilatando gradualmente la cervice. Il dispositivo stimola il rilascio di prostaglandine endogene che degradando le fibre di collagene maturano la cervice. È realizzato con uno speciale idrogel bioanalogo acrilico, che sfruttando la sua memoria raggiunge un rigonfiamento anisotropico, ossia che interessa solo il diametro e non la lunghezza, e quindi garantisce, in seguito ad idratazione, una espansione radiale controllata. Si raccomanda l'inserimento nel canale cervicale di un numero di dilatatori adeguato, in genere tra 3-5 dilatatori in contemporanea, il dispositivo deve essere lasciato in situ per almeno 12 ore e comunque non oltre le 24 ore. Dopo la rimozione, a seconda dell'IB raggiunto, se necessario, si può proseguire l'induzione con OT e/o amniorexi o ripetere una seconda somministrazione di Dilapan.

Un recente trial clinico randomizzato (DILAFOL Trial) ha messo a confronto l'induzione con dilatatore osmotico e catetere trans-cervicale di Foley. Entrambi i metodi sono risultati sovrapponibili in termini di maturazione cervicale; il dilatatore osmotico ha mostrato un buon profilo di sicurezza, il vantaggio di non prevedere una protrusione dall'introito vaginale (ridotto discomfort soggettivo) una maggiore soddisfazione delle donne¹⁹. I dati della letteratura, riportano un buon rapporto costi-benefici del dilatatore igroscopico: richiede un minor numero di interventi da parte degli operatori sanitari (applicazione unica e senza monitoraggio continuo) offre la possibilità di ricorrere ad un regime ambulatoriale di induzione (cosiddetta "maturazione cervicale domiciliare").

Non sono state riportate significative differenze nel rischio di infezione intrauterina tra i dilatatori igroscopici e cateteri trans-cervicali²⁰. L'utilizzo dei cateteri trans-cervicali per la pre-induzione in donne con pregresso TC, seppur associato ad un tasso minore di parti vaginali, non sembra essere associato ad un aumento del rischio di rottura d'utero in confronto

al travaglio insorto spontaneamente o indotto con amniorexi con o senza l'utilizzo di OT^{21,22}. Uno studio di corte ha confermato il buon profilo di sicurezza e di efficacia della sola induzione meccanica con catetere trans-cervicale in donne precesarizzate che rifiutavano altri metodi di stimolazione²³. L'uso dei dilatatori osmotici è stato proposto come opzione di induzione in donne precesarizzate. Allo stato dell'arte, non ci sono sufficienti informazioni ottenibili da studi randomizzati per basare la decisione clinica su quale metodo sia ottimale per l'ITP in donne con pregresso TC²⁴.

Una pratica molto interessante legata all'induzione meccanica del travaglio di parto, e già in uso in alcuni Paesi, è la cosiddetta *maturazione cervicale domiciliare (outpatient cervical induction)*, che prevede l'inserimento ambulatoriale del dispositivo rimandando la donna a domicilio. La partorienta viene ricoverata 16-24 ore dopo o se insorge il travaglio o in caso di PROM. Tale gestione offre gli indubbi vantaggi di contenere i costi del sistema sanitario (ridurre la durata dei ricoveri) di essere una possibile risposta al crescente ricorso all'induzione del travaglio e, non meno importante, di incontrare spesso la preferenza e soddisfazione delle donne. Policiano C. et al. hanno osservato che la maturazione cervicale domiciliare con catetere trans-cervicale oltre a ridurre la durata del ricovero, è associata ad una riduzione dei tassi di taglio cesareo per fallita induzione²⁵.

In conclusione, i dati della letteratura riportano complessivamente un buon profilo di sicurezza ed efficacia per i metodi meccanici di induzione del travaglio di parto, verso cui vi è un crescente rinnovato interesse (tabella 1).

Altri metodi meccanici

Amniorexi

La rottura artificiale delle membrane (anche conosciuta come *amniotomia* o *amniorexi*) è una delle



Tabella 1. Vantaggi e svantaggi dei cateteri trans-cervicali e dilatatori osmotici confrontati con l' induzione farmacologica

Vantaggi	Svantaggi
<ul style="list-style-type: none"> • Applicazione: <ul style="list-style-type: none"> - singola (catetere trans-cervicale) - singola o multipla (dilatatori osmotici) • Non iperstimolazione uterina e anomalie del battito cardiaco fetale associate • Minore necessità di monitoraggio intensivo materno-fetale • Minore ricorso a TC per fallita induzione • Buon profilo di sicurezza in donne con pregresso TC • Basso tasso di morbidità materna e neonatale • Minor discomfort per dilatatori, che non protrudono esternamente • Non necessità di mezzi di conservazione (frigorifero) • Più economici • Induzione cervicale domiciliare <ul style="list-style-type: none"> - minore durata del ricovero - contenimento costi sanitari - migliore organizzazione ospedaliera (trend in crescita delle induzioni!) - soddisfazione donne 	<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore necessità di ricorso ad ossitocina • Morbosità infettiva (incertezza a causa di dati eterogenei) • pPROM (incertezza a causa di dati eterogenei) • Minor tasso di parto vaginale entro 24 h

procedure ostetriche più antiche ed eseguite nella pratica ostetrica. È semplice da effettuare quando la cervice è favorevole e le membrane amnio-coriali sono accessibili¹. Obiettivo primario dell'amniorexi è quello di aumentare intensità e frequenza delle contrazioni uterine e, quindi, di ridurre la durata del travaglio grazie al rilascio di sostanze biochimiche ed ormoni endogeni²⁶. Controindicazioni a tale procedura sono¹:

- placenta previa e vasa previa
- infezione HIV, tranne le donne con carica virale <50 copie/ml e linfociti CD4+ >200 cell/μL.
- infezioni genitali attive (escluso GBS).

L'amnioressi è uno delle principali cause del prolasso del cordone ombelicale, deve per tale motivo essere usata con cautela nei casi di parte presentata alta nello scavo pelvico e di poliamnios. In tali casi, se ritenuta necessaria, è bene essa sia preceduta da valutazione ecografica di eventuale procidenza del cordone ombelicale.

Timing dell'amniorexi

Dati contrastanti emergono dall'analisi della lette-

ratura scientifica. In generale, il timing della procedura va valutato con cautela e le indicazioni devono essere ben documentate. Uno studio randomizzato²⁷ ha osservato che l'amniorexi "precoce" (dilatazione ≤4 cm) nelle nullipare indotte riduce la durata del travaglio di circa 2 ore, mentre in un altro studio è stata associata ad un aumento del rischio di TC nelle nullipare a termine²⁸.

Nella moderna pratica ostetrica l'infusione di OT è ampiamente utilizzata in associazione con l'amniorexi, ma il *timing* esatto dell'amniorexi e dell'inizio dell'infusione di OT è molto variabile²⁹. Bala A. et al. in un recente studio hanno osservato come il timing dell'amniorexi (precoce o tardivo) e l'associata infusione di ossitocina, in presenza di un IB favorevole, condizioni l'andamento del travaglio di parto. L'amniorexi effettuata prima di iniziare l'infusione di OT (amniorexi precoce) riduce l'intervallo di tempo induzione-parto (7.35 vs 11.66 ore, precoce vs tardivo rispettivamente) aumenta il tasso di donne che partoriscono entro 12 h (86.7% vs 60%, precoce vs tardivo rispettivamente) e riduce la concentrazione di OT usata (30.05 mU/min vs

39.68 mU/min, precoce vs tardivo rispettivamente). Nel gruppo dell'amniorexi eseguita tra 4-8 ore dopo l'inizio dell'infusione OT (amniorexi tardiva) si è registrato, un minor tasso di TC (2.7% vs 10.7%); gli esiti neonatali sono risultati simili nei due gruppi indagati³⁰. Un interessante studio condotto da Beckmann M. et al ha confrontato due protocolli di induzione basati sull'uso di PG in gel vaginale e amniorexi. Il protocollo basato sulla somministrazione serale di una dose di PG gel vaginale seguita, la mattina successiva, da amniorexi ha visto una significativa riduzione dell'intervallo induzione-parto rispetto alla ripetizione di una seconda dose di PG gel al posto dell'amniorexi³¹.

Riguardo ai possibili rischi associati all'intenzionale rottura delle membrane per l'induzione/accelerazione del travaglio di parto, quelli più frequentemente riportati sono il travaglio distocico e il rischio di TC.

Al momento mancano dati sufficientemente robusti a sostegno della superiorità dell'amniorexi rispetto ad altri metodi di induzione e nessuna raccomandazione assoluta può essere fatta per questa pratica clinica.

Scollamento delle Membrane

Lo scollamento delle membrane amniotiche (anche noto come "*membrane sweeping*" e "*membrane stripping*") durante la visita vaginale per promuovere l'insorgenza del travaglio è una manovra ostetrica, assimilabile a tutti gli effetti ad un metodo meccanico di induzione. Tale manovra determina un incremento del rilascio delle PG locali^{32,33}.

In realtà, più che un metodo d'induzione lo scollamento delle membrane è un "adiuvante", che può essere offerto tra la 40⁺⁰ e la 41⁺⁰ settimane nelle nullipare e alla 41⁺⁰ settimane nelle multipare, prima di ricorrere ad un'induzione con altri mezzi.

Tutte le donne devono essere informate, che questa procedura è associata a *discomfort* tran-

sitorio durante la visita con dolore, piccoli sanguinamenti e la comparsa di contrazioni inizialmente irregolari¹. Tale procedura deve essere documentata e necessita di consenso verbale della donna. Lo scollamento delle membrane comporta l'inserimento del dito esaminatore oltre l'OUI seguito da due passaggi circolari in modo da separare delicatamente le membrane amnio-coriali dal segmento uterino inferiore; in caso di OUE chiuso si raccomanda di astenersi dall'esecuzione della manovra¹. I dati della letteratura sono talvolta discordanti nel riconoscere un effettivo vantaggio derivante da tale manovra. Uno studio riporta che lo scollamento delle membrane dalle 38⁺⁰ settimane in poi non ha comportato importanti benefici clinici, se non un aumento del rischio di rottura prematura delle membrane³⁴. In caso di donne che desiderano il parto vaginale dopo taglio cesareo, scollamenti seriali delle membrane a termine non determinano effetti significativi su: durata della gravidanza, insorgenza del travaglio, induzione del travaglio o TC iterativi³⁵.

Una review della Cochrane³³ ha evidenziato che lo scollamento routinario delle membrane eseguito settimanalmente a termine (dopo le 38⁺⁰ settimane) rispetto al non trattamento:

- riduce la frequenza delle gravidanze oltre le 41⁺⁰ settimane;
- riduce il ricorso all'induzione farmacologica del travaglio di parto;
- riduce la probabilità di mancata insorgenza del travaglio entro 48 ore ed il mancato espletamento del parto entro una settimana;
- non si è registrato nessun aumento di morbosità materno-fetale.

Tali effetti favorevoli dello scollamento delle membrane sono emersi anche da una più recente revisione sistematica e meta-analisi³⁶.

La Cochrane nel 2020 ha pubblicato un update sulla pratica dello scollamento delle membrane, presentandola come una possibile opzione per



avviare il travaglio di parto, con un buon profilo di sicurezza per la coppia madre-bambino (non iperstimolazioni uterine, non rottura uterina, non distress fetale alla cardiocografia, non encefalopatia neonatale) in grado di ridurre il ricorso ad induzioni e, non meno importante, anche un buon rapporto costo-efficacia. Ad ogni modo, rimangono diverse questioni aperte su quale sia il numero ottimale di scollamenti delle membrane e il tempo più appropriato per cominciarla³⁷.

Raccomandazioni

- **I metodi meccanici considerati nel loro complesso, nei casi con IB sfavorevole possono essere utilizzati in alternativa alle PG per la maturazione cervicale.**
- **Si consiglia di offrire lo scollamento delle membrane amniotiche tra la 40⁺⁰ e la 41⁺⁰ settimane nelle nullipare e alla 41⁺⁰ settimane nelle multipare.**
- **In casi di progresso TC con IB sfavorevole i metodi meccanici possono essere utilizzati per la maturazione cervicale.**
- **Attualmente non vi sono evidenze sufficienti per considerare l'amnioressi come metodo elettivo di induzione**

Bibliografia

1. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J, Corbett T, Leduc D, et al. Induction of Labour. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2013 Sep;35(9):840–57.
2. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. [Internet]. 2011 [cited 2021 May 17]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf
3. Cromi A, Ghezzi F, Uccella S, Agosti M, Serati M, Marchitelli G, et al. A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 Aug;207(2):125.e1-125.e7.
4. Grabiec M, Walentowicz-Sadlecka M, Fórmaniak J, Janicki R, Kazdepka-Ziemińska A, Jagielska I. Evaluation of the efficacy and safety of Foley catheter pre-induction of labor. *Ginekol Pol* [Internet]. 2013 [cited 2021 May 24];84(3). Available from: <http://www.journalssystem.com/gp/Ocena-skuteczności-i-bezpieczeństwa-preindukcji-porodu-cewnikiem-foley-a,1560,0,2.html>
5. Jozwiak M, Oude Rengerink K, Ten Eikelder MLG, van Pampus MG, Dijksterhuis MGK, de Graaf IM, et al. Foley catheter or prostaglandin E2 inserts for induction of labour at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2013 Sep;170(1):137–45.
6. Fox N, Saltzman D, Roman A, Klausner C, Moshier E, Rebarber A. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis: Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2011 May;118(6):647–54.
7. Rossard L, Arlicot C, Blasco H, Potin J, Denis C, Mercier D, et al. Maturation cervicale par sonde à ballonnet sur utérus cicatriciel : étude rétrospective sur trois ans. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2013 Sep;42(5):480–7.
8. Sarreau M, Leufflen L, Monceau E, Tariel D, Villemonteix P, Morel O, et al. Maturation du col utérin défavorable par ballonnet supra-cervical sur utérus cicatriciel : étude rétrospective multicentrique de 151 patientes. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2014 Jan;43(1):46–55.
9. Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BWJ, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2012 Mar 14 [cited 2021 May 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001233.pub2>

10. Sciscione AC. Methods of Cervical Ripening and Labor Induction: Mechanical. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2014 Jun;57(2):369–76.
11. Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 Aug;199(2):177–88.
12. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011 Dec;11(1):84.
13. Košec V. Cervical Ripening Balloon as a Method of Preinduction – One Center Study. ACC [Internet]. 2018 [cited 2021 May 24]; Available from: https://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=317974
14. Tournier A, Clouqueur E, Drumez E, Petit C, Guckert M, Houfflin-Debarge V, et al. Can we induce labor by mechanical methods following preterm premature rupture of membranes? *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2020 Oct;49(8):101745.
15. Gommers JSM, Diederer M, Wilkinson C, Turnbull D, Mol BWJ. Risk of maternal, fetal and neonatal complications associated with the use of the transcervical balloon catheter in induction of labour: A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 Nov;218:73–84.
16. McMaster K, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Evaluation of a Transcervical Foley Catheter as a Source of Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2015 Sep;126(3):539–51.
17. Società Lombarda di Ostetricia e Ginecologia (SLOG). RACCOMANDAZIONI PER L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO A TERMINE DEL TRAVAGLIO DI PARTO A TERMINE E NELLA GRAVIDANZA PROTRATTA E NELLA GRAVIDANZA PROTRATTA. 2011.
18. Pez V, Deruelle P, Kyheng M, Boyon C, Clouqueur E, Garabedian C. Méthodes de maturation cervicale et déclenchement du travail : évaluation de la sonde simple ballonnet comparée à la sonde double ballonnet et aux prostaglandines. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 2018 Jul;46(7–8):570–4.
19. Saad AF, Villarreal J, Eid J, Spencer N, Ellis V, Hankins GD, et al. A randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foley balloon for preinduction cervical ripening (DILAFOL trial). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Mar;220(3):275.e1-275.e9.
20. Shindo R, Aoki S, Yonemoto N, Yamamoto Y, Kasai J, Kasai M, et al. Hygroscopic dilators vs balloon catheter ripening of the cervix for induction of labor in nulliparous women at term: Retrospective study. Hawkins SM, editor. *PLoS ONE*. 2017 Dec 22;12(12):e0189665.
21. Bujold E, Blackwell SC, Gauthier RJ. Cervical Ripening With Transcervical Foley Catheter and the Risk of Uterine Rupture. *Obstetrics & Gynecology*. 2004 Jan;103(1):18–23.
22. Lamourdedieu C, Gnisci A, Agostini A. Risque de rupture utérine après maturation des utérus cicatriciels par sonde à ballonnet. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2016 May;45(5):496–501.
23. Atia H, Ellaithy M, Altraigey A, Kolkailah M, Alserehi A, Ashfaq S. Mechanical induction of labor and ecbolic-less vaginal birth after cesarean section: A cohort study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018 Jun;57(3):421–6.
24. Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2021 May 24]. p. CD009792.pub2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009792.pub2>
25. Policiano C, Pimenta M, Martins D, Clode N. Outpatient versus inpatient cervix priming with Foley catheter: A randomized trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 Mar;210:1–6.
26. Vadivelu M, Rathore S, Benjamin SJ, Abraham A, Belavendra A, Mathews JE. Randomized controlled trial of the effect of amniotomy on the duration of spontaneous labor. *Int J Gynecol Obstet*. 2017 Aug;138(2):152–7.



27. Macones GA, Cahill A, Stamilio DM, Odibo AO. The efficacy of early amniotomy in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012 Nov;207(5):403.e1-403.e5.
28. Lee SM, Lee KA, Lee J, Park C-W, Yoon BH. "Early rupture of membranes" after the spontaneous onset of labor as a risk factor for cesarean delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010 Feb;148(2):152–7.
29. Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009 Jan;200(1):35.e1-35.e6.
30. Bala A, Bagga R, Kalra J, Dutta S. Early versus delayed amniotomy during labor induction with oxytocin in women with Bishop's score of ≥ 6 : a randomized trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018 Nov 17;31(22):2994–3001.
31. Beckmann M, Kumar S, Flenady V, Harker E. Prostaglandin vaginal gel induction of labor comparing amniotomy with repeat prostaglandin gel. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015 Dec;213(6):859.e1-859.e9.
32. McColgin SW, Bennett WA, Roach H, Cowan BD, Martin JN, Morrison JC. Parturitional factors associated with membrane stripping. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993 Jul;169(1):71–7.
33. Boulvain M, Stan CM, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2005 Jan 24 [cited 2021 May 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000451.pub2>
34. Hill MJ, McWilliams GD, Garcia-Sur D, Chen B, Munroe M, Hoeldtke NJ. The Effect of Membrane Sweeping on Prelabor Rupture of Membranes: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2008 Jun;111(6):1313–9.
35. Ghafarzadeh M, Moeininasab S, Namdari M. Effect of early amniotomy on dystocia risk and cesarean delivery in nulliparous women: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Aug;292(2):321–5.
36. Avdiyovski H, Haith-Cooper M, Scally A. Membrane sweeping at term to promote spontaneous labour and reduce the likelihood of a formal induction of labour for postmaturity: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019 Jan 2;39(1):54–62.
37. Finucane EM, Murphy DJ, Biesty LM, Gyte GM, Cotter AM, Ryan EM, et al. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2020 Feb 27 [cited 2021 May 24]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000451.pub3>

24. RISCHI ASSOCIATI ALL'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO

I rischi legati all'IPT sono prevalentemente legati ai metodi utilizzati per l'induzione. In generale, è necessario considerare molteplici fattori anamnestici e clinici nella scelta del metodo di induzione al fine di contenere i rischi legati a tale procedura.

Tachisistolia e ipertono: anormale o eccessiva contrattilità uterina con più di 5 contrazioni in 10 minuti per almeno 30 minuti¹. In tale situazione l'attività contrattile intermittente e ravvicinata interrompe l'afflusso ematico allo spazio intervilloso provocando ipossiemia fetale la quale se perdura, può manifestarsi con alterazioni della CTG ed infine portare ad acidosi fetale²⁻⁸.

Tra i vari metodi farmacologici non ci sono sostanziali differenze in termini di comparsa di tachisistolia tra ossitocina e prostaglandine vaginali e cervicali, invece dal confronto tra uso di ossitocina ad alte e a basse dosi appare più sicuro il dosaggio a basse dosi, anche in ragione del fatto che tale protocollo non presenta differenze in termini di raggiungimento del parto nell'arco di 24 ore né di morbilità o mortalità perinatale, di parto operativo e di rottura d'utero⁹.

Dati da studi eseguiti sull'uomo e su animali, mostrano che la somministrazione di prostaglandine aumenta la sensibilità miometriale all'ossitocina; pertanto una somministrazione contemporanea di prostaglandine e ossitocina è da evitare, mentre una somministrazione sequenziale può essere presa in considerazione rispettando un adeguato intervallo temporale tra le due somministrazioni¹⁰⁻¹⁴ (vedi capitolo 20).

L'induzione con misoprostolo per via vaginale è generalmente associata a maggior rischio di tachisistolia uterina, sia con che senza alterazione della frequenza cardiaca fetale rispetto agli altri metodi farmacologici d'induzione¹⁵. La frequenza

di tachisistolia è dose dipendente^{16,17}, tuttavia da trials clinici randomizzati (RCTs) l'esito neonatale non risulta essere peggiorato pur in presenza di alterazioni cardiocografiche dose dipendenti¹⁸.

La gestione di tale complicanza prevede la rimozione della causa, quando possibile. Se le prostaglandine sono state applicate in forma di gel il lavaggio vaginale non risulta utile a rimuovere il farmaco e quindi a far regredire gli effetti collaterali. Se il farmaco è somministrato con dispositivo vaginale è necessaria la rapida rimozione dello stesso. Se l'induzione procede mediante infusione ossitocica, questa deve essere interrotta nel momento in cui la tachisistolia è associata ad alterazioni cardiocografiche; è utile posizionare la donna in decubito laterale sinistro e procedere ad infusione di liquidi endovenosi^{19,20}. Se tali accorgimenti non risultano sufficienti, gli approcci terapeutici mirati alla risoluzione della tachisistolia acuta consistono nelle seguenti opzioni: Ritodrina 10 mg in 10 ml di SF in bolo e.v. lento; Atosiban 6.75 mg in 4.9 ml di SF in bolo e.v.; Nitroglicerina 50 - 150 µg e.v.; Nitroglicerina 400 µg spray sublinguale, una somministrazione eventualmente da ripetere dopo 5 minuti in caso di persistenza di tachisistolia^{21,22}. Dopo la risoluzione della tachisistolia e delle alterazioni cardiocografiche l'infusione ossitocica, se necessario, può essere ripresa con cautela. In tal caso, se l'infusione è stata interrotta per un periodo inferiore a 30 minuti è consigliabile ricominciare ad un dosaggio pari alla metà dell'infusione precedente; se invece la sospensione è durata per più di 30 minuti si suggerisce di ricominciare dalla dose iniziale.

Rottura d'utero: il rischio relativo di rottura d'utero è aumentato durante un travaglio indotto, ma il rischio assoluto rimane comunque basso



(2/10.000) e risulta prevalente nelle donne con pregressa isterotomia²³.

L'induzione del travaglio di parto in donne con pregressa isterotomia (soprattutto con pregresso taglio cesareo) è ormai un'evenienza abbastanza frequente nella pratica clinica quotidiana. Studi scientifici hanno confrontato i risultati dei diversi metodi di induzione riportando risultati non sempre concordanti: alcuni riportano un rischio aumentato di rottura d'utero utilizzando il metodo farmacologico, rispetto al metodo meccanico, altri invece non confermano tale dato²⁴.

Uno studio Svedese ha recentemente confrontato la proporzione di rotture uterine tra tre metodi (catetere a palloncino, dinoprostone e misoprostolo) per l'induzione del travaglio nelle donne con cervice sfavorevole e un precedente taglio cesareo. Il 3% (27/910) delle donne con induzione del travaglio ha avuto una rottura uterina, il 91% di esse non aveva avuto un precedente parto vaginale. La percentuale di rotture uterine è stata del 2% (6/295) con misoprostolo somministrato per via orale, del 2.1% (7/335) con catetere a palloncino e del 5% (14/281) quando è stato utilizzato dinoprostone²⁵. Ulteriori informazioni sono disponibili sulla raccomandazione della fondazione confanolieri sulla gestione delle donne precesarizzate del Dicembre 2021.

Embolia di liquido amniotico: il rischio aumentato di embolia di liquido amniotico è verosimilmente legato alla durata del travaglio nel caso in cui questo sia indotto. Il rischio assoluto di tale complicanza rimane comunque basso (10.3/100.000 nei travagli indotti versus 5.2/100.000 nei travagli non sottoposti ad induzione medica). In ragione di tale basso rischio, la mancata induzione in donne, che avrebbero una condizione clinica che la richiede espone queste ultime ad una maggiore morbilità e mortalità materno fetale da quella che ne deriverebbe inducendo il travaglio²⁶. Una

recente revisione sistematica riporta l'infusione di ossitocina come possibile rilevante fattore di rischio per embolia di liquido amniotico²⁷.

Ancora, Fitzpatrick et al. hanno riportato che le probabilità di avere tale complicanza erano significativamente aumentate nelle donne indotte con prostaglandina rispetto a quelle indotte senza prostaglandina (aOR 2.46, IC 95% 1.17-5.15, p=0.017), ma non erano significativamente più alte nei casi in cui era stata usata ossitocina rispetto a quelli senza ossitocina (aOR 1.31, IC 95% 0.83-2.07, p=0.240)²⁸. Ulteriori ricerche sono necessarie per meglio chiarire queste possibili associazioni.

Effetti collaterali materni dell'ossitocina: instabilità cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, ischemia miocardica, aritmia), nausea, vomito, cefalea, vampate di calore²⁹; raramente dosi massive possono causare ritenzione idrica fino alla comparsa di iponatriemia.

Iponatriemia: l'ossitocina ha una struttura molecolare simile alla vasopressina (o ormone antidiuretico o ADH) e può cross-reagire con i recettori renali per la vasopressina. In caso di alte dosi (es 40 mU/min somministrate in quantità maggiori di 3 litri di soluzione ipotonica – es- destrosio al 5%- per periodi prolungati – >7 ore) può comportare una eccessiva ritenzione di liquidi che risultano in una severa e sintomatica iponatriemia, come può verificarsi nella sindrome da inappropriata secrezione di ADH^{30,31}. I sintomi della iponatriemia severa sono rappresentati da cefalea, nausea, vomito, algie addominali, letargia, astenia, convulsioni tipo a grande male e danni neurologici potenzialmente irreversibili. Se compaiono questi sintomi è necessaria la sospensione della perfusione ossitocica e delle soluzioni ipotoniche; la correzione dell'iponatriemia deve essere condotta con attenzione e consiste nella restrizione dell'introito di acqua e

nella cauta somministrazione di soluzioni saline ipertoniche se la donna è sintomatica³²⁻³⁵.

Ipotensione: può comparire in seguito a rapida infusione endovenosa di ossitocina.

Iperbilirubinemia neonatale: l'uso di ossitocina e prostaglandine è stato associato ad iperbilirubinemia neonatale solo in alcuni studi³⁶. Secondo altri autori invece tale condizione sembra più strettamente correlata alle condizioni che richiedono l'induzione³⁷.

Emorragia post partum: diversi studi hanno riportato dati contrastanti sull'associazione tra induzione del travaglio di parto ed emorragia post-partum. In generale, dalla letteratura risulta più frequente nel caso in cui l'induzione del travaglio venga condotta con infusione ossitocica ed amniorexi piuttosto che con le altre metodiche¹⁵.

Liquido tinto di meconio: pare manifestarsi più frequentemente in caso di somministrazione di misoprostolo indipendentemente dalla via di somministrazione rispetto agli altri metodi farmacologici di induzione e ancor di più rispetto ai metodi meccanici¹⁵. Tale rischio appare maggiore in caso di somministrazione di misoprostolo per via orale^{38,39}.

Parto precipitoso: l'induzione farmacologica del travaglio di parto è stata indicata come possibile causa di parto precipitoso. Un uso improprio dell'ossitocina in termini di dosaggio ed intervalli di incremento è stato segnalato come fattore di rischio per iperstimolazione uterina e parto precipitoso⁴⁰. Una meta analisi ha indicato nel misoprostolo una possibile causa di parto precipitoso³⁹.

Taglio cesareo: il rischio di taglio cesareo dopo

induzione del travaglio di parto è stato analizzato in diversi studi. Su tale rischio, riportato da alcuni autori incrementato e da altri diminuito, sembrano avere un impatto più rilevante le indicazioni fetali e/o materne all'induzione (restrizione di crescita fetale, oligoamnios, gravidanza post-termine, pregresso taglio cesareo, etc) piuttosto che l'induzione stessa^{41,42}.

Rischi legati prevalentemente all'utilizzo di metodi di induzione meccanica

Rischio infettivo materno e neonatale: da sempre correlato ai metodi meccanici di induzione rispetto ai metodi farmacologici⁴³ poiché teoricamente l'inserimento di un corpo estraneo potrebbe incrementare il rischio di infezione intrauterina, ma dati derivanti da una meta analisi che ha analizzato i vari metodi di induzione meccanica⁴⁴ non hanno mostrato evidenze di un aumentato rischio di morbidità infettiva in madri o in neonati esposti a metodi meccanici per la maturazione cervicale rispetto alle prostaglandine. Tali trials però escludono donne con membrane rotte. Nonostante non siano state riportate infezioni severe e sepsi correlate all'utilizzo di cateteri a palloncino per la maturazione cervicale, ciò non può essere considerato rassicurante, poiché molti clinici evitano l'utilizzo di metodi meccanici in donne ad alto rischio di infezioni (per es in donne con membrane rotte o donne immunocompromesse). In particolare, non essendoci dati specifici riguardanti il rischio di infezione in donne con membrane rotte, non esiste al momento un consenso circa la gestione ottimale in questa particolare situazione⁴⁵.

L'utilizzo di dilatatori igroscopici non ha mostrato un aumentato rischio infettivo intrauterino, confermando il buon profilo di sicurezza di questo metodo^{46,47}.



Dolore/discomfort: sono sintomi talvolta riferiti dalle donne in corso di induzione meccanica. Una revisione sistematica ha valutato la prevalenza degli eventi avversi con palloncino tra lo 0.0 e lo 0.26%, di cui il “dolore/disagio” ha avuto la prevalenza più elevata. Alla luce di tali dati è stato suggerito, che la maturazione cervicale con un catetere a palloncino per l’induzione del travaglio possa essere eseguita anche in regime ambulatoriale in gravidanze a basso rischio, poiché il rischio di eventi avversi rilevanti durante il periodo tra l’inserimento e l’espulsione di un catetere a palloncino è contenuto.

Il dolore/disagio sono eventuali effetti facilmente risolvibili senza importanti rischi materno-fetali⁴⁸.

Raccomandazioni

- **L’equipe dell’area travaglio/parto dovrebbe avere a disposizione una procedura codificata per la gestione della tachisistolia/ipertono in corso di ITP.**
- **Per l’aumentato rischio di rottura d’utero, particolare attenzione e cautela dovrebbero essere dedicate alle ITP in caso di progresso TC. L’equipe dell’area travaglio/parto dovrebbe essere preparata e avere a disposizione una procedura codificata per la gestione della rottura d’utero in corso di travaglio in donna precesarizzata.**

Bibliografia

1. ACOG. Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Practice Bulletin No. 106. *Obstet Gynecol.* 2009; 114:192.
2. Bakker PC, Kurver PHJ, Kuik DJ, Van Gejin HP. Elevated uterine activity increases the risk of fetal acidosis at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(4):313.e1-6.
3. Jonsson M, Norden-Lindeberg S, Ostlund I, Hanson U. Acidemia at birth, related to obstetric characteristics and to oxytocin use, during the last two hours of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(7):745-50.
4. Simpson KR, James DC. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1):34.e1-5.
5. Peebles DM, Spencer JA, Edwards AD, Wyatt JS, Reynolds EO, Cope M, et al. Relation between frequency of uterine contractions and human fetal cerebral oxygen saturation studied during labour by near infrared spectroscopy. *BJOG.* 1994;101(1):44-8.
6. Heuser CC, Knight S, Esplin MS, Eller AG, Holmgren CM, Manuck TA, et al. Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(1):32.e16.
7. Flannelly GM, Turner MJ, Rassmussen MJ, Stronge JM. Rupture of the uterus in Dublin; an update. *J Obstet Gynaecol.* 1993; 13:440-3.
8. Catanzarite V, Cousins L, Dowling D, Doneshmand S. Oxytocin-associated rupture of an unscarred uterus in a primigravida. *Obstet Gynecol.* 2006;108(3 Pt 2):723-5.
9. Budden A, Chen LJY, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD009701.
10. Brummer HC. Interaction of E prostaglandins and syntocinon on the pregnant human myometrium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1971;78(4):305-9.
11. Gillespie A. Interrelationship between oxytocin (endogenous and exogenous) and prostaglandins. *Adv Biosci* 1973;9:761-6.
12. Wikland M, Hammarstrom S, Wiquist N. The effect of prostaglandin I on the contractility of the term pregnant human myometrium. *Prostaglandins.* 1983;26(6):90516.
13. Baguma-Nibasheka M, Wentworth RA, Green LR, Jenkins SL, Nathanielsz PW. Differences in the in vitro sensitivity of ovine myometrium and mesometrium to oxytocin and prostaglandins E2 and F2alpha. *Biol Reprod.* 1998;58(1):738.
14. Chan WY. Uterine and placental prostaglandins and their

- modulation of oxytocin sensitivity and contractility in the parturient uterus. *Biol Reprod.* 1983;29(3):680-8.
15. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, et al. Method of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011;11:84.
 16. Loto OM, Ikuomola AA, Ayuba II, Onwudiegwu U. Comparative study of the outcome of induction of labor using 25mcg and 50 mcg of vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2359-62.
 17. Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF, Misoprostol Vaginal Insert Miso-Obs-204 Investigators. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):533-41.
 18. Stephenson ML, Powers BL, Wing DA. Fetal heart rate and cardiocotographic abnormalities with varying dose misoprostol vaginal inserts. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(2):127-31.
 19. Sharma SK, Gajraj NM, Sidawi JE. Prevention of hypotension during spinal anesthesia: a comparison of intravascular administration of hetastarch versus lactated Ringer's solution. *Anesth Analg.* 1997;84(1):111-4.
 20. Pullen KM, Riley ET, Waller SA, Taylor L, Caughey AB, Druzin ML, et al. Randomized comparison of intravenous terbutaline and nitroglycerin for acute intrapartum fetal resuscitation. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197(4):414.e1-6.
 21. De Heus R, Mulder EJH, Derks JB, Visser GHA. Acute tocolysis for uterine activity reduction in term labor. A review. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(6):383-8.
 22. NICE - Induction of labour. Clinical guideline No. 70. July 2008.
 23. Porreco RP, Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Meyers JA. The changing specter of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):269.e1-4.
 24. Stevenson D, Wallstrom T, Sjostrand M, Akerud H, Gemzell-Danielsson K, Wiberg-Itzel E. Induction of labor in women with a uterine scare. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(20):3286-91.
 25. Wallstrom T, Bjorklund J, Frykman J, Jarnbert-Petterson H, Akerud H, Darj E, et al. Induction of Labor After One Previous Cesarean Section in Women With an Unfavorable Cervix: A Retrospective Cohort Study. *Plos One.* 2018;13(7):e0200024.
 26. Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, Joseph KS, Maternal health Study Group of The Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet.* 2006;368(9545):1444-8.
 27. Idraccolo U, Battistoni C, Mastrantonio I, Di Iorio R, Greco P, Idraccolo SR. Risk Factors for Fatality in Amniotic Fluid Embolism: A Systematic Review and Analysis of a Data Pool. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(5):661-665.
 28. Fitzpatrick KE, van den Akker T, Bloemenkamp KWM, Deneux-Tharoux C, Kristufkova A, Li Z, et al. Risk Factors, Management, and Outcomes of Amniotic Fluid Embolism: A Multicountry, Population-Based Cohort and Nested Case-Control Study. *PLoS Med.* 2019;16(11):e1002962.
 29. Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(3):255-61.
 30. Whalley PJ, Pritchard JA. Oxytocin and water intoxication. *JAMA.* 1963; 186:601-3.
 31. Feeney JG. Water intoxication and oxytocin. *BMJ.* 1982; 285(6337):243.
 32. Thomas J, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing caesarean section. *Br J Anaesth.* 2007;98(1):116-9.
 33. Svanstrom MC, Biber B, Hanes M, Jahansson G, Naslund U, Balfors EM. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth.* 2008;100(5):683-9.
 34. Bhattacharya S, Ghosh S, Ray D, Mallik S, Laha A. Oxytocin administration during cesarean delivery: randomized controlled trial to compare intravenous bolus with intravenous infusion regimen. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29(1):32-5.
 35. In JH, Choi JW, Jung HS, Lee JA, Joo JD, Kim DW, et



- al. Severe hypotension and water intoxication developed after an accidental oxytocin overdose in a morbidly obese patient undergoing cesarean section – a case report. *Korean J Anesthesiol.* 2011;60(4):290-3.
36. Hidaka N, Sato Y, Kido S, Fujita Y, Kato K. Expectant Management of pregnancies Complicated by Fetal Growth Restriction Without Any Evidence of Placental Dysfunction at Term: Comparison With Routine Labor Induction. *J Obstet Gynecol Res.* 2018;44(1):93-101.
37. Guler Sahin H, Kolusari A, Kamaci M, Kaynak C, Tuncel H. The Effect of Oxytocin Infusion and Misoprostol on Neonatal Bilirubin Levels. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(1):11-4.
38. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;6:CD001338.
39. Li XM, Wan J, Xu CF, Zhang Y, Fang L, Shi ZJ, et al. Misoprostol in labor induction of term pregnancy: A meta-analysis. *Chin Med J (Engl).* 2004;117(3):449-52.
40. Orhue AA. Incremental Increases in Oxytocin Infusion Regimens for Induction of Labor at Term in Primigravidas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 1994; 83(2):229-33.
41. Parkes I, Kabiri D, Hants Y, Ezra Y. The indications for induction of labor impacts the risk of cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(2):224-8.
42. Souter V, Painter I, Sitcov K, Caughey AB. Maternal and newborn outcomes with elective induction of labor at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):273.e1-273.e11.
43. Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(2):177-87.
44. Jozwiak M, Bloemenkamp KWM, Kelly AJ, Mol BWJ, Iriion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD001233.
45. Delorme P, Garabedian C. [Modalities of Birth in Case of Uncomplicated Preterm Premature Rupture of Membranes: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(12):1068-1075.
46. Shindo R, Aoki S, Yonemoto N, Yamamoto Y, Kasai J, Kasai M, et al. Hygroscopic dilators vs balloon catheter ripening of the cervix for induction of labor in nulliparous women at term: Retrospective study. *Plos One.* 2017;12(12):e0189665.
47. Gupta J, Chodankar R, Baev O, Bahlmann F, Brega E, Gala A, et al. Synthetic osmotic dilators in the induction of labour – Anternational multicentre observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;229:70-75).
48. Diederer M, Gommers JSM, Wilkinson C, Turnbull D, Mol BWJ. Safety of the Balloon Catheter for Cervical Ripening in Outpatient Care: Complications During the Period From Insertion to Expulsion of a Balloon Catheter in the Process of Labour Induction: A Systematic Review. *BJOG.* 2018;125(9):1086-1095.

25. REQUISITI CLINICI, LOGISTICI E ORGANIZZATIVI

Il processo assistenziale dell'ITP prevede la cooperazione di più figure professionali che interagiscono fra di loro per il conseguimento di un fine comune.

Tutta l'equipe deve essere coinvolta non solo nella definizione dei protocolli clinico assistenziali ma anche nelle decisioni in merito a tempistica e alle problematiche organizzative. Dovrebbero essere previste modalità adeguate e standardizzate di comunicazione tra i vari professionisti.

Prima di intraprendere una ITP è fondamentale una valutazione approfondita delle condizioni materne e fetali in modo da assicurarsi che l'indicazione sia appropriata e che non vi siano controindicazioni al travaglio e al parto vaginale.

È altresì importante valutare, se possibile, il rischio di fallimento dell'induzione.

Valutazione della donna

Prima di iniziare il processo di induzione la valutazione clinico-strumentale dovrebbe includere:

- valutazione dell'anamnesi patologica remota e ostetrica della donna;
- conferma dell'epoca gestazionale (anamnesi mestruale e datazione del I trimestre);
- valutazione della presentazione fetale;
- definizione dello stato di maturazione della cervice uterina per determinare la probabilità di successo e per selezionare il metodo appropriato di induzione;
- valutazione dello stato delle membrane;
- valutazione del benessere fetale mediante cardiotocografia;
- valutazione della esistenza di controindicazioni al parto vaginale;

- accertamento in merito ad eventuali allergie a farmaci o presidi utilizzati per l'induzione.

Considerazioni organizzativo-gestionali

Ciascun presidio che attua le procedure di ITP dovrebbe:

- predisporre il luogo dove procedere all'induzione (preferenzialmente non in Sala Parto);
- predisporre un protocollo per la gestione delle emergenze (in particolare della tachisistolia);
- promuovere modelli di assistenza basati sulla continuità assistenziale;
- definire i criteri di monitoraggio materni e fetali durante il processo di induzione e in quali circostanze si renda necessaria una sorveglianza stretta e preferenzialmente in sala parto della donna (es. travaglio attivo, alterazioni del CTG, ipercinesia uterina, dolore non gestibile dalla donna);
- scegliere l'orario più appropriato per iniziare l'induzione tenendo conto delle condizioni ottimali per l'erogazione dell'assistenza, alla luce dei normogrammi di risposta all'induzione nel nosocomio dove esso avviene.

Il luogo in cui si procede alla induzione del travaglio di parto (ospedale o casa) sembra avere un ruolo determinante nella soddisfazione della donna in termini di esperienza vissuta¹: a tal proposito una revisione Cochrane² riguardante donne a basso rischio ha mostrato non solo che l'induzione del travaglio può essere praticabile in ambiente non ospedaliero, ma anche che gli eventi sfavorevoli sono piuttosto rari. Le linee guida NICE³ suggeriscono che l'induzione del travaglio in ambiente extraospedaliero sia possibile solo in presenza di adeguate procedure cliniche e organizzative.



È auspicabile che ciascuna struttura si doti di un protocollo interno per l'induzione del travaglio, comprensiva di una check list⁴ per garantire uniformità nella condotta clinica e appropriatezza nelle indicazioni. È stato riportato, infatti, come l'adesione ad una procedura condivisa riduca significativamente non solo il tasso di fallimento dell'induzione, ma anche la durata del travaglio e il ricorso al taglio cesareo⁵.

Raccomandazioni

- **L'organizzazione di un piano di assistenza per l'induzione del travaglio di parto deve tenere conto dei bisogni e della situazione clinica della persona assistita e delle risorse/vincoli presenti nella singola struttura nella quale avviene il parto.**
- **È raccomandato compilare in modo corretto e completo la cartella al fine di consentire la comprensione del caso clinico e del progetto assistenziale.**
- **L'induzione del travaglio in ambiente extra-ospedaliero è possibile solo in presenza di procedure cliniche e organizzative adeguate, seguendo un protocollo disegnato specificatamente.**

- **Definire procedure di comunicazione standardizzate tra i vari professionisti che assistono la nascita**

Bibliografia

1. Wise MR, Marriott J, Battin M, Thompson JMD, Stitely M, Sadler L. Outpatient balloon catheter vs inpatient prostaglandin for induction of labour (OBLIGE): a randomised controlled trial. *Trials*. 2020 Dec;21(1):190.
2. Dowswell T, Kelly AJ, Livio S, Norman JE, Alfirevic Z. Different methods for the induction of labour in outpatient settings. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2021 May 24]. p. CD007701.pub2. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007701.pub2>
3. National Institute for Health and Care Excellence (Great Britain). Surveillance report 2017. [Internet]. 2017 [cited 2021 May 24]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550557/>
4. Patient Safety Checklist No. 5: Scheduling Induction of Labor. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Dec;118(6):1473–4.
5. Rhinehart-Ventura J, Eppes C, Sangi-Haghighi H, Davidson C. Evaluation of outcomes after implementation of an induction-of-labor protocol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014 Sep;211(3):301.e1-301.e7.

26. SORVEGLIANZA MATERNO FETALE DURANTE L'INDUZIONE

La sorveglianza materno-fetale durante l'induzione prevede la valutazione pre-induzione (vedi capitolo corrispondente), la valutazione prima dell'insorgenza del travaglio attivo e la sorveglianza materno-fetale durante il travaglio attivo.

In riferimento alla sorveglianza materno-fetale dal momento dell'applicazione del presidio scelto al momento dell'inizio del travaglio attivo, in letteratura non ci sono studi randomizzati o caso controllo di confronto tra le varie metodiche di monitoraggio del benessere materno-fetale o tra i diversi intervalli di tempo necessari per ripetere le osservazioni. Pertanto la maggior parte delle affermazioni contenute in questo capitolo sono basate sulle opinioni degli esperti così come contenuto in linee guida dedicate oltre ad esprimere l'opinione dei membri del gruppo di lavoro, responsabili della stesura del capitolo e sulla base delle nuove raccomandazioni dell'AIFA.

Gli strumenti a disposizione sono la CTG e la rivalutazione clinica della donna ovvero rivalutazione dell'indice di Bishop e la valutazione manuale dell'attività contrattile. È importante, prima di iniziare l'induzione, effettuare il monitoraggio cardiocografico^{1,2}.

Subito dopo l'applicazione del metodo prescelto per la maturazione cervicale (sia che si tratti di un metodo farmacologico che meccanico) si dovrebbe procedere con un NST di durata 30-60 minuti per escludere l'insorgenza di alterazioni della frequenza cardiaca fetale ed eventuali alterazioni del tono uterino secondarie all'induzione¹⁻⁶.

In attesa dell'inizio dell'attività contrattile, nel caso siano state usate tra i metodi farmacologici le prostaglandine vaginali (qualunque formulazione), si deve favorire il decubito laterale per circa 30 minuti per prevenire ipotensione e monitorare e documentare il benessere materno ogni ora per

le prime 4 ore con la valutazione dei parametri PA, temperatura, polso, perdite vaginali, tono uterino, eventuale insorgenza di effetti collaterali dei farmaci (nausea, diarrea)⁴. Prima della somministrazione di dosi successive di dinoprostone è opportuno ripetere monitoraggio del benessere fetale e la valutazione ostetrica. La recente comunicazione dell'AIFA che riprende la delibera dell'Associazione Europea sostiene la necessità di discutere con le donne i rischi e i benefici dell'induzione con Dinoprostone, nelle sue differenti formulazioni¹⁴. Si deve comunicare alle donne che l'attività uterina deve essere monitorata regolarmente, poiché il dinoprostone può causare iperstimolazione. La finalità di questa comunicazione giace nel fatto che le donne devono comunicare tempestivamente agli operatori la comparsa di attività contrattile uterina. Si deve però tenere conto del fatto che anche il misoprostolo, in dipendenza del dosaggio può causare iperstimolazione e sebbene questo farmaco non sia compreso nel documento dell'AIFA ci sembra buona norma estendere le necessità di comunicazione anche alle donne indotte con misoprostolo. L'induzione sarà interrotta e i farmaci utilizzati potranno talvolta essere rimossi. L'iperstimolazione può essere trattata con la tocolisi⁷. Si consiglia di seguire le linee guida dei produttori sull'uso di preparati a base di dinoprostone e di misoprostolo per l'induzione del travaglio, incluso la rimozione dei sistemi a rilascio controllato di dinoprostone.

Per ciò che concerne il monitoraggio cardiocografico gli estensori di questa raccomandazione sostengono la necessità di sottoporre la donna a cardiocografia della durata di 20-40 minuti, fino al raggiungimento della reattività (vedi documento SIGO cardiocografia antepartum 2021), prima dell'induzione e subito dopo l'applicazione del far-



maco per un tempo che dipenderà dai protocolli locali di ogni centro. Viceversa, il documento AIFA differenzia l'induzione con Prepidil, dove sostiene la necessità di "monitoraggio elettronico continuo dell'attività contrattile uterina e della frequenza cardiaca fetale" dall'induzione con Propess, in cui raccomanda "di monitorare regolarmente e attentamente sia l'attività uterina, sia le condizioni del feto".

Gli estensori di questa raccomandazione interpretano tutto ciò come necessità di monitorare con attenzione la comparsa di attività contrattile e qualora essa compaia dopo la somministrazione del farmaco consigliano di valutare lo stato di benessere fetale eseguendo la cardiocotografia.

Riteniamo opportuno che gli operatori si concentrino sulla presenza o meno di attività contrattile, per cui, fatto salva la dimostrazione di benessere fetale prima della somministrazione del farmaco, la necessità di proseguire il monitoraggio subito dopo la somministrazione del farmaco dipenderà dalla presenza o meno di attività contrattile. È la presenza di attività contrattile che indicherà la necessità di monitoraggio cardiocotografico, in quanto non è il farmaco di per se che determina la comparsa di complicanze fetali, bensì l'attività contrattile che esso può causare. Per cui in assenza di attività contrattile il rischio ipossico fetale non è aumentato e di conseguenza non è necessario il monitoraggio cardiocotografico continuo.

Se l'induzione è attuata con ossitocina indipendentemente dalla dose si dovrà favorire un rapporto "uno a uno" ostetrica-assistita con monitoraggio CTG in continuo e valutazione dei parametri materni (temperatura ogni 2 ore, polso ed insorgenza di eventuali perdite vaginali ogni ora)⁶. L'ossitocina è un farmaco ampiamente utilizzato in ostetricia, che generalmente non si associa a gravi effetti collaterali. Oltre l'ipotensione associata all'uso del farmaco in bolo e che può essere prevenuta con

la somministrazione diluita, l'effetto più temuto e la tachisistolia a cui possono o meno associarsi segni di ipossigenazione fetale³. Tuttavia nell'esperienza di Heuser et al.⁸, l'ossitocina raddoppia i casi di tachisistolia con alterazione della frequenza cardiaca fetale e triplica i casi di tachisistolia che richiedono intervento per risoluzione, inoltre il rischio di tachisistolia è dose-dipendente. Un tentativo di prevenire esiti materni e fetali avversi durante l'induzione con ossitocina è stato attuato da Clark et al.^{9,10} con l'introduzione di specifico modulo da compilare prima dell'induzione e successivamente ogni 30 minuti durante l'infusione di ossitocina. L'identificazione di alterazioni cardiocotografiche e la successiva riduzione della dose di ossitocina era correlata a migliori esiti neonatali e a riduzione del tasso di tagli cesarei. Nel caso di induzione con amnioressi, si deve escludere il prolasso di funicolo dopo la procedura ed attuare controllo del battito fetale, inoltre, in caso di donne HIV positive si dovrebbe ridurre il ricorso a tale procedura per ridurre i rischi di trasmissione verticale^{1,2}. Sarebbe anche opportuno, secondo l'opinione di esperti, valutare che il feto non sia con una concordanza testa-tronco posteriore-posteriore poiché, in questi casi, l'amnioressi potrebbe ridurre la possibilità di correzione attiva della posizione del feto tramite cambiamenti della postura materna. Non esiste evidenza di un intervallo di tempo ideale tra amnioressi e infusione di ossitocina. Tuttavia le due procedure dovrebbero essere poste in essere con una sequenza programmata che dipende anche dal motivo e dall'urgenza dell'induzione (es. pre-eclampsia, corionamniosite), sempre che il CTG rimanga normale.

In caso di induzione meccanica deve essere eseguito un monitoraggio per 30' sia prima che dopo l'applicazione del palloncino, il quale può essere rimosso in caso di rottura spontanea delle membrane, o lasciato in situ, a discrezione dei

curanti, fino all'insorgenza del travaglio attivo o in caso di alterazioni cardiocografiche. In assenza di queste evenienze, la rimozione del dispositivo è effettuata dopo 12-24 ore dal posizionamento e l'induzione prosegue utilizzando i metodi più adeguati alla condizione clinica.

Confrontando il ricorso al tocodinamometro interno rispetto quello esterno per monitorare l'attività contrattile, non sono state dimostrate differenze significative per quel che riguarda l'esito fetale (Apgar score <7 a 5 min dal parto, pH in arteria ombelicale <7.15 o 7.16, ricovero del neonato in TIN, necessita di ricovero >48 ore), il ricorso a parto strumentale o operativo e iperstimolazione uterina^{11,12}.

La rivalutazione dell'IB andrebbe effettuata dopo 6 ore in caso di PG gel, dopo 24 ore in caso di applicazione di dispositivo a lento rilascio di PG e dopo 12-24 ore in caso di metodi meccanici con catetere transcervicale, a meno che non compaia attività contrattile.

Durante l'induzione con metodi farmacologici il passaggio da un presidio all'altro deve prevedere un intervallo di tempo che non causi accumulo o sovrapposizione degli effetti.

Raccomandazioni

- **È raccomandato procedere con un monitoraggio CTG per 20-40 minuti prima dell'induzione (fino al raggiungimento della reattività fetale) e per un tempo che dovrà essere stabilito dai protocolli locali di ogni centro.**
- **La rivalutazione dell'IB andrebbe effettuata dopo 6 ore in caso di PG gel, dopo 24 ore in caso di applicazione di dispositivo a lento rilascio di PG e dopo 12-24 ore in caso di metodi meccanici con catetere transcervicale.**
- **I parametri vitali materni dovrebbero essere monitorati e registrati a intervalli regolari secondo schemi prestabiliti.**
- **È raccomandato il monitoraggio in continuo della frequenza cardiaca fetale e dell'attività contrattile uterina in corso di infusione con OT.**

Bibliografia

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Great Britain), National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Great Britain). Induction of labour. London: RCOG Press; 2008.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Induction of labour: Evidence Update July 2013: A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 70 'Induction of labour' (2008) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552060/>
3. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of Labor. Obstetrics & Gynecology. 2009 Aug;114(2):386-97.
4. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J, Corbett T, Leduc D, et al. Induction of Labour. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2013 Sep;35(9):840-57.
5. World Health Organization, World Health Organization, Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. [Internet]. 2011 [cited 2021 May 17]. Available from: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501156_eng.pdf
6. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Induction of labour. [Internet]. 2011. Available from: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0020/641423/g-iol.pdf
7. NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) [Internet]. 2021. Available from: <https://r.email.ecommunications.it/mk/mr/AAZPXPCeCsTpoKRWGVK8zEQZi4dbYun4w0X->



- rV3sc-eH20fyrGz3zZ8enr_-w-mR7CsMwQ-R1X9ISS-gaR6u5hdj1HoPuqP6jfAa0kVubhxtPRmSLEvCTtyQ
8. Heuser CC, Knight S, Esplin MS, Eller AG, Holmgren CM, Richards D, et al. Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013 Jul;209(1):32.e1-32.e6.
 9. Clark S, Belfort M, Saade G, Hankins G, Miller D, Frye D, et al. Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007 Nov;197(5):480.e1-480.e5.
 10. Clark SL, Meyers JA, Frye DK, Garthwaite T, Lee AJ, Perlin JB. Recognition and response to electronic fetal heart rate patterns: impact on newborn outcomes and primary cesarean delivery rate in women undergoing induction of labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015 Apr;212(4):494.e1-494.e6.
 11. Bakker JJ, Janssen PF, van Halem K, van der Goes BY, Papatsonis DN, van der Post JA, et al. Internal versus external tocodynamometry during induced or augmented labour. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2013 Aug 3 [cited 2021 Jul 28]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006947.pub3>
 12. Bakker JJH, Verhoeven CJM, Janssen PF, van Lith JM, van Oudgaarden ED, Bloemenkamp KWM, et al. Outcomes after Internal versus External Tocodynamometry for Monitoring Labor. *N Engl J Med*. 2010 Jan 28;362(4):306–13.

27. ASSISTENZA NEI CASI DI RIFIUTO DELL'INDUZIONE¹⁻³

Cardine fondamentale del rapporto medico/paziente è la cooperazione terapeutica che si costruisce anche attraverso la condivisione di percorsi e il rispetto delle scelte della donna, pertanto la decisione della donna di rifiutare l'induzione deve essere rispettata.

Per qualsiasi indicazione venga proposta l'induzione è comunque necessario esplicitare in modo chiaro i rischi sia sul versante materno sia su quello fetale che un rifiuto della procedura e una condotta di attesa possono comportare nella specifica situazione e tali considerazioni vanno chiaramente riportate nella cartella clinica della donna e firmate dalla stessa.

Nel caso in cui la donna decida di attendere l'insorgenza spontanea del travaglio andrà proposto un regime personalizzato di sorveglianza materna e fetale diverso a seconda delle indicazioni cliniche che hanno portato il medico a proporre l'induzione del travaglio.

Raccomandazioni

- È necessario discutere con la donna e documentare in modo chiaro i rischi materno-fetali che una condotta di attesa può comportare nella specifica situazione.
- È necessario concordare con la donna un piano di sorveglianza del benessere materno-fetale in relazione alla specifica situazione clinica.

Bibliografia

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline 62. March 2008.
2. Mandruzzato G, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. J Perin Med. 2010; 38(2):111-9.
3. Gülmezoglu AM, et al. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):4945.

28. ASSISTENZA NEI CASI DI RINVIO DELL'INDUZIONE¹⁻²

Il rinvio dell'induzione può essere motivato dalle preferenze della donna o da problemi organizzativi-gestionali che pongano la struttura nelle condizioni di non poter garantire un'adeguata sorveglianza nei casi di induzioni procrastinabili.

La presenza, all'interno dell'Unità di Ostetricia, di un ambulatorio per il monitoraggio della gravidanza a termine consente la sorveglianza fetale, presupposto indispensabile per consentire un comportamento di attesa nei casi in cui sia indicata induzione.

Quando un'induzione viene rinviata occorre:

- effettuare una valutazione del benessere materno e fetale;
- coinvolgere la donna, concordare un piano per l'assistenza e la modalità di monitoraggio della gravidanza e l'eventuale successivo appuntamento per l'induzione;
- documentare gli accertamenti eseguiti e monitoraggi programmati per la sorveglianza del benessere materno/fetale;
- informare la donna di rivolgersi alla struttura in caso di dubbi circa il benessere proprio o del bambino.

Per quanto riguarda le gravidanze a termine le Linee Guida attualmente esistenti indicano di iniziare la sorveglianza non prima della 41^a settimana e le metodiche indicate come adeguate sono il Non Stress Test (NST), il controllo dei movimenti fetali (MAF) e della quantità di liquido amniotico, utilizzando preferibilmente la tasca massima piuttosto che l'indice di liquido amniotico (AFI).

Come riportato nelle raccomandazioni sulla cardiocografia antepartum (Raccomandazione n. 14), la sorveglianza fetale dovrà iniziare a 41 settimane e dovrà essere offerta una o due volte alla settimana con misura della tasca massima di liquido amniotico.

Un caso particolare è quello delle donne che desiderano proseguire il monitoraggio della gravidanza oltre il termine (oltre 42 settimane). In questo caso la donna deve essere resa edotta che l'incidenza della mortalità fetale è aumentata. Tuttavia, il rischio stimato è relativamente basso. In questo caso si deve concordare con la donna un profilo di monitoraggio adeguato^{3,4}.

Raccomandazioni

- **Nelle donne con gravidanza a termine che decidono o in cui si decida di rimandare l'induzione, dovrebbe essere offerto il monitoraggio cardiocografico e la valutazione del liquido amniotico bisettimanale dopo le 41 settimane.**
- **La modalità di monitoraggio del benessere materno e fetale va personalizzata sulla base dell'indicazione all'induzione e deve essere chiaramente documentata sulla cartella clinica della donna.**
- **Qualora la paziente desideri proseguire il monitoraggio della gravidanza oltre il termine (oltre 42 settimane), ella dovrebbe essere edotta che l'incidenza della mortalità fetale è aumentata. Tuttavia, il rischio stimato è relativamente basso. Per tale motivo può essere assecondato tale desiderio, programmando un adeguato profilo di monitoraggio.**

Bibliografia

1. ACOG. Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin N.145. *Obste Gynecol*: 2014; 124 (1) 182-192.
2. ACOG. Management of late term and post-term pregnancies. Practice Bulletin N. 146. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 Pt 1):390-396.
3. (Errol R Norwitz. Patient education: Postterm pregnancy

(Beyond the Basics). 2021. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/6725#!>

4. Rydahl E, Eriksen L, Juhl M. Effects of induction of labor

prior to post-term in low-risk pregnancies: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2019 Feb;17(2):170-208.)