

METODI FARMACOLOGICI E MECCANICI A CONFRONTO PER L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO



Fulvia Cellani

U.O. OSTETRICA E GINECOLOGIA 1

Direttore: Dr. M. Luerti



DIMENSIONI DEL PROBLEMA

- La prevalenza di induzione del travaglio varia dal 10 al 20% dei casi nella maggior parte dei reparti di ostetricia.
- In Lombardia l'analisi delle SDO mostrava nel periodo 1996-99 una percentuale di travagli indotti del 10,4 con una lieve tendenza all'aumento nel corso degli anni (dal 9,9% del 1996 al 10,8% del 1999).





INDUZIONE

- CHI E PERCHE'
- QUANDO
- CON QUALE METODO



CHI E PERCHE'

1. gravidanza oltre termine (> 41+ settimane)
2. rottura prematura delle membrane
3. riduzione del liquido amniotico (amniotic fluid index < 5 e falda massima < 3)
4. patologie materne (es: ipertensione in gravidanza, diabete gestazionale o insulinodipendente, patologie epatiche, renali, ecc)
5. patologie fetali (es: morte endouterina del feto, alterazioni della crescita senza alterazioni della velocimetria doppler fetoplacentare, isoimmunizzazione Rh, CTG di allarme con score biofisico ≥ 6 , ecc)
6. situazioni logistiche, sociali e/o ansia della gravida, debitamente documentate

QUANDO

- Rischio di mortalità e morbidità perinatale e infantile

2‰ a 39 w

8 ‰ a 43 w

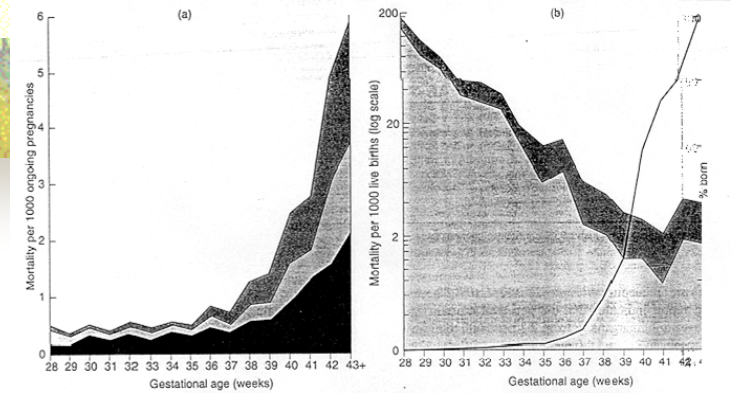
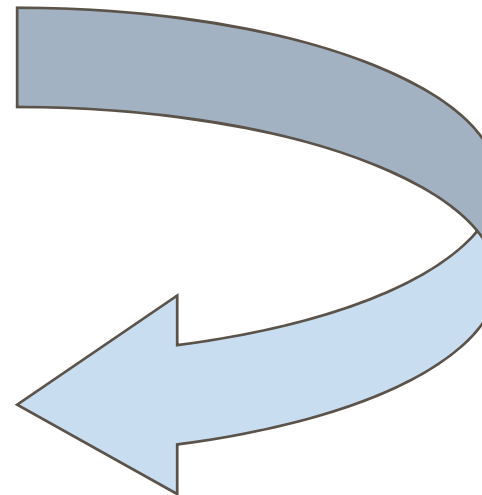


Fig. 1. (a) The summed mortality at each gestation for the rate of stillbirth (■), neonatal death (□) and post-neonatal death (▨) expected (a) per 1000 ongoing pregnancies, and (b) per 1000 live births. The likelihood of delivery (—; cumulative percentage born) at each gestation is also shown in (b).



CON QUALE METODO INDURRE

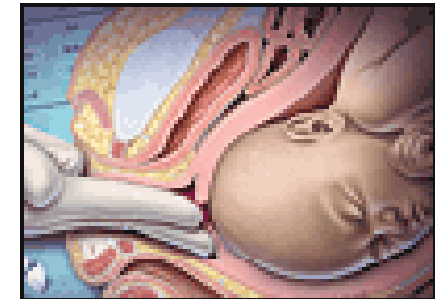
la percentuale di successi è direttamente correlata al grado di preparazione della cervice!!!

- **Rapporti sessuali (PG naturali)** I Thonga (tribù sudafricana) somministravano una soluzione di sperma ed acqua alle mogli a termine di gravidanza per indurre il travaglio
- **Stimolazione capezzolo**
- **Clisma**
- **Agopuntura**
- **Erbe, olii, tinture omeopatiche**

CON QUALE METODO INDURRE

la percentuale di successi è direttamente correlata al grado di preparazione della cervice!!!

- Scollamento membrane (sweeping o stripping)
- Dilatatori igroscopici
- Cateteri extra-amniotici
- Amnioressi



Membrane sweeping in conjunction with labor induction

Foong LC, Vanaja K, Tan G, Chua S. Obstet Gynecol. 2000 Oct;96(4):539-42.

METHODS: We compared outcomes of labor after induction in pregnant women at term in a randomized trial. Women were assigned to having their membranes swept or not during induction. Outcome measures included duration of labor, maximum dose of oxytocin used, induction-labor interval, and mode of delivery.

RESULTS: We recruited 130 nulliparas (64 sweep, 66 nonsweep) and 118 multiparas (60 sweep, 58 nonsweep). Among nulliparas who received intravaginal prostaglandin (PG) E(2) and oxytocin, those who had simultaneous sweeping had significantly shorter mean (\pm standard error of mean) induction-labor interval (13.6 \pm 1.4 versus 17.3 \pm 1.2 hours, $P = .048$), lower mean maximum dose of oxytocin (6.8 \pm 0.8 versus 10.35 \pm 1.1 mU/minute, $P = .01$), and increased normal delivery rates (vaginal delivery 83.3% versus 58.2%, $P = .01$). **Sweeping also had a favorable effect on nulliparas who received oxytocin alone** (mean induction-labor interval 5.8 \pm 3.1 versus 11.2 \pm 3.6 hours, $P = .04$; mean maximum dose 8.8 \pm 1.3 versus 16.3 \pm 1.9 mU/min, $P = .01$). Those differences were limited to women with unfavorable cervixes. There were no differences in any outcome measures in multiparous women.

CONCLUSION: Sweeping of the membranes during induction of labor had a beneficial effect on labor and delivery, which appeared to be limited to nulliparas with unfavorable cervixes who needed cervical priming with PGE(2).



Cook Cervical Ripening Balloon

Cervix gradually and naturally dilates over time

Gentle pressure at the level of the cervix

- Both internal and external ostia

No side effects from pharmaceuticals



Ideal Patients

- Labor induction due to clinical indications
- Elective induction at term
- Advantageous in patients where prolonged uterine contractions are preferably avoided
 - IUGR, Placental insufficiency, Postdates, Oligohydramnios - Cord compression, Diabetes, etc



After removal/expulsion:

- Be active
- Start Oxytocin according hospital protocoll
- Rupture the membrane when safe
- Be patient

British Journal of Obstetrics and Gynaecology
January 1997, Vol. 104, pp. 29–32

Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device: experience with 250 cases

*Jack Atad MD, **Mordechai Hallak MD, *Yehuda Ben-David MD, *Ron Auslender MD, *Haim Abramovici MD

**Department of Obstetrics and Gynaecology, Carmel Medical Center, Haifa, Israel;*

***Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA*

Objective To determine the efficacy of the double balloon device (the Atad Ripener Device) in ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour.

Conclusions 1. The double balloon device induces significant ripening and dilatation of the unfavourable cervix. 2. Induction of labour was successfully achieved following removal of the Atad Ripener Device. 3. Our caesarean section rate was low compared with rates reported for women with an unfavourable cervix induced by other methods.



CON QUALE METODO INDURRE

la percentuale di successi è direttamente correlata al grado di preparazione della cervice!!!

- Prostaglandine per os, ev, intracervicali, vaginali
- Ossitocina



Dinoprostone

Registrato in gravidanza per l'induzione del Travaglio di parto

Induce la maturazione cervicale in donne gravide con modificazioni biochimiche di tipo collagenolitico della cervice uterina anche senza una simultanea stimolazione del miometrio

Somministrato per via intravaginale come gel da conservare in frigorifero



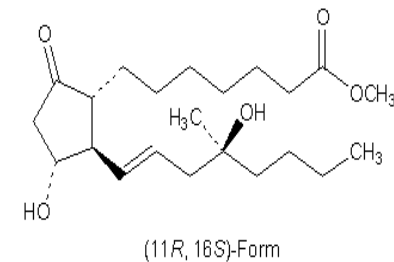
Dinoprostone

Ha un picco plasmatico in 30-40 min, poi viene rapidamente metabolizzato (emivita di eliminazione plasmatica del farmaco e suoi metaboliti di 5-10 minuti)

Effetti indesiderati: iperstimolazione, ipertono e tachisistolia uterina, nausea, vomito e diarrea, febbre, sensazione di calore in vagina

Usare con cautela nelle pazienti asmatiche, affette da glaucoma, alterata funzionalità epatica, renale e cardiovascolare

Misoprostolo



- Analogo della PGE1, Sintetizzato ed utilizzato per la prevenzione dell'ulcera gastrica in coloro che assumono antinfiammatori non steroidei
- **Non è registrato per l'impiego in gravidanza**
- Oltre 500 articoli sono stati pubblicati per descrivere le sue applicazioni in campo ostetrico ginecologico a cui si sono aggiunte 3 metanalisi pubblicate sul Cochrane Data Base
- **Ciò nonostante il suo impiego in Italia deve essere subordinato ad un parere positivo del Comitato Etico locale come farmaco utilizzato al di fuori dell'indicazione**

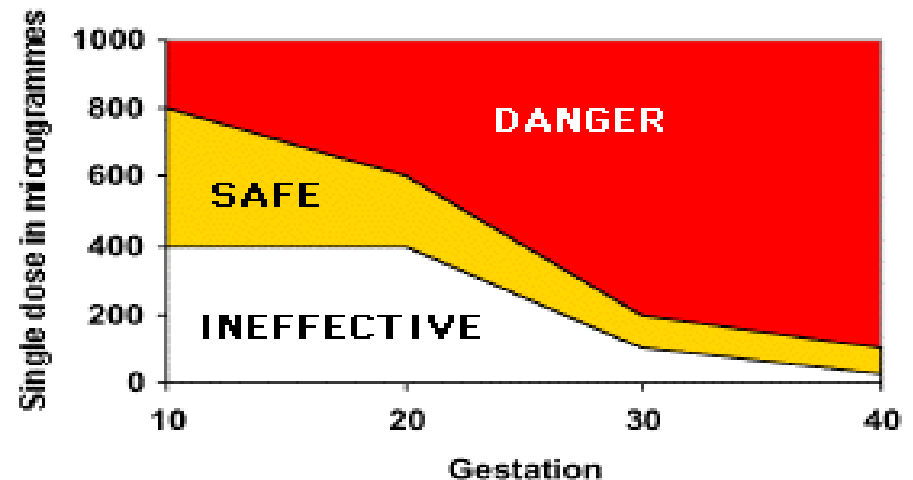
Dosaggio utilizzato

A termine di gravidanza piccole dosi di farmaco possono indurre forti contrazioni (cautela nelle pre-TC)

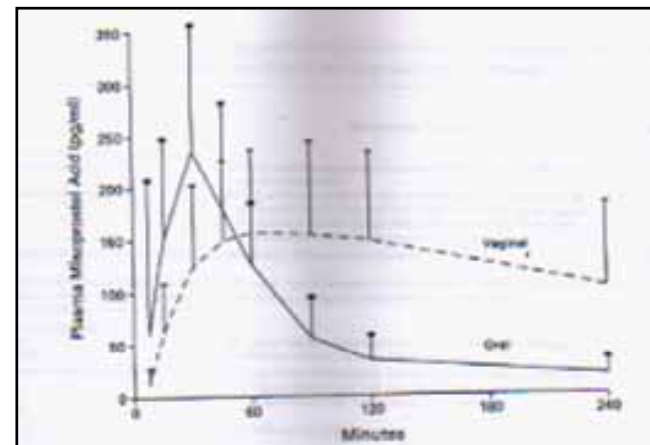
Nel I e II trimestre di gravidanza i dosaggi devono essere maggiori e somministrati ripetutamente data la scarsità di recettori (nessun problema riferito nelle pre-TC)

Dosaggi consentiti in gravidanza:

- I trimestre 1600 mcg nelle 24 ore
- II trimestre 400 mcg ogni 4 ore
- III trimestre 25-50 mcg ogni 6 ore



- Il Misoprostolo è un farmaco efficace nell'induzione del travaglio (sia abortivo che a termine)
- Se somministrato in dosi che tengano conto della sua biodisponibilità e del numero di recettori per le PG attivati nelle diverse epoche gestazionali, è un farmaco altamente efficace e sicuro
- La via di somministrazione più efficace = maggior picco di assorbimento è quella sublinguale





Vantaggi della via sublinguale

- Maggiore biodisponibilità per effetto non mediato dal circolo enteroepatico
- Rapidità di azione
- Ridotto periodo di azione
- Più gradita dalle pazienti



MI SOPROSTOLO: Effetti collaterali

A differenza di altre prostaglandine presenti sul mercato, il Misoprostolo è attivo sull'utero ma non sui bronchi o sui vasi

La diarrea può comparire occasionalmente dopo somministrazione di 2 compresse al dì

E' stata rilevata la comparsa di brividi e febbre dopo somministrazione orale di dosi superiori a 400 mcg per il trattamento dell'emorragia del post partum

Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration

Eric A. Schaff^{a,*}, Robert DiCenzo^b, Stephen L. Fielding^a

Contraception 71 (2005) 22–25

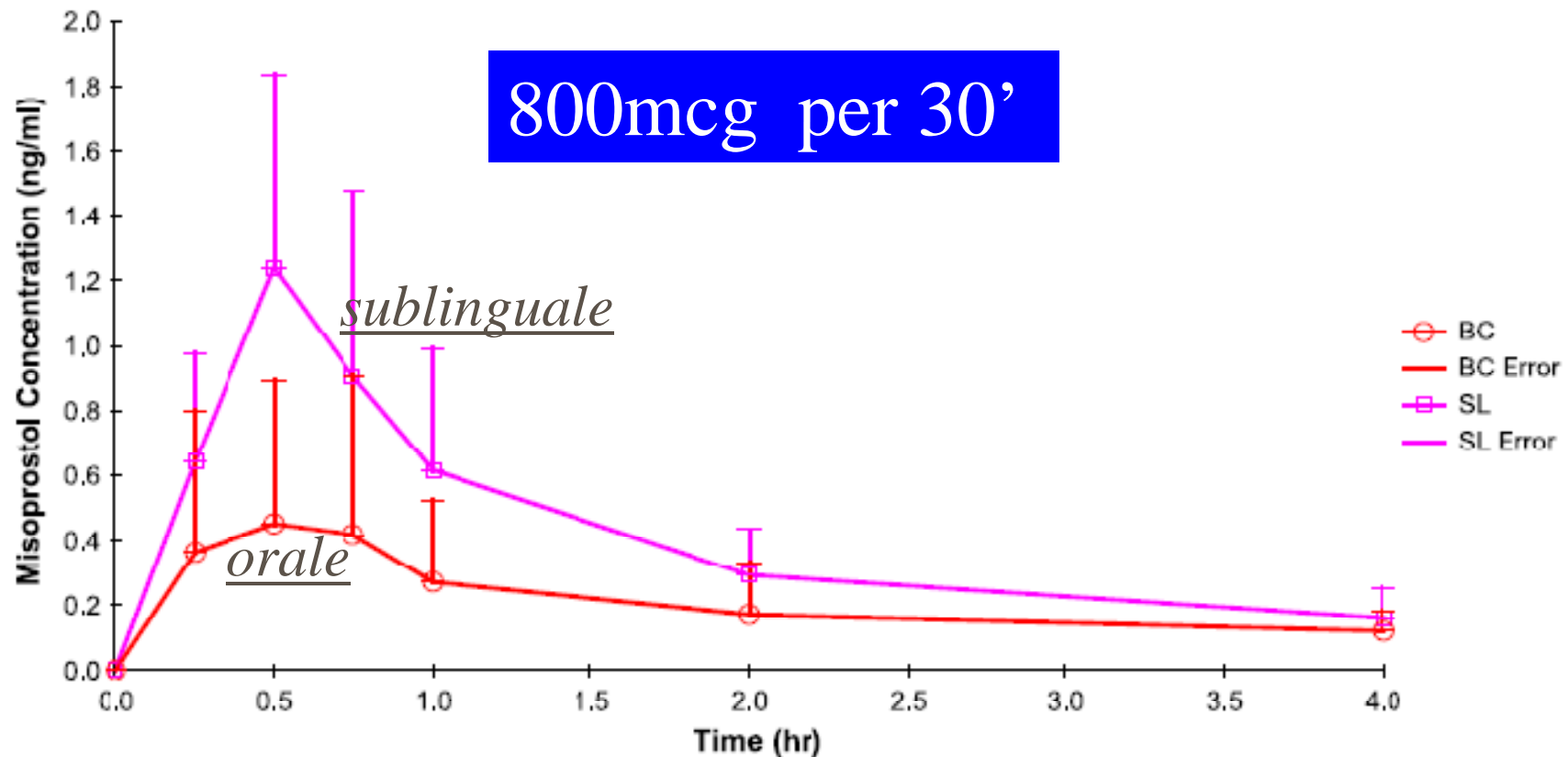


Fig. 1. Mean misoprostol plasma concentrations after either buccal (BC) or sublingual (SL) administration.

Pharmacokinetics of a controlled-release misoprostol vaginal insert at term

Rayburn WF, Powers BL, Plasse TF, Carr D, Di Spirito M.

J Soc Gynecol Investig. 2006 Feb;13(2):112-7

OBJECTIVE: The objective of this investigation was to report the pharmacokinetic properties of misoprostol administered intravaginally to women at term via a controlled-release hydrogel polymer insert. **METHODS:** This open-label, dose escalation trial consisted of 31 nulliparous women at term who were treated intravaginally in cohorts of six with inserts containing reservoirs from 25 through 300 microg (7 at 200 microg) of misoprostol. Inserts remained intravaginally until the patient went into labor, developed adverse events, or completed 24 hours of treatment. Complete data about residual drug in the inserts and plasma concentrations of misoprostol acid were gathered for 27 and 25 patients, respectively.

RESULTS: Misoprostol was released at a constant rate (5.1% total dose per hour) with the amount absorbed being directly proportional to the dose reservoir. For the 25-, 50-, 100-, 200-, and 300-microg reservoir doses, the maximum median plasma concentrations were 6.4, 11.3, 21.7, 40.8, and 74.2 pg/mL, respectively, and the area under the curve until drug removal was 39, 117, 223, 269, and 477 pg x h/mL. Regardless of dose, the peak plasma concentration occurred at approximately 7 hours after insertion and the elimination half-life of the misoprostol acid was 0.55 hours (95% confidence interval, 0.36 to 1.32 hours).

CONCLUSIONS: Misoprostol is released from the vaginal insert in a controlled manner and is eliminated rapidly after removal. Pharmacokinetic parameters are proportional to the reservoir dose



Comparison of prostaglandin E2 tablets or Foley catheter for labour induction in grand multiparas

Al-Taani MI. East Mediterr Health J. 2004 Jul-Sep;10(4-5):547-53.

The efficacy, safety and outcome of prostaglandin (PG)E2 was compared with Foley catheter for labour induction in grand multiparous women. At a hospital in Jordan, 147 women with Bishop score ≤ 5 were randomized to receive 3 mg PGE2 vaginal tablets (n = 75) or 50 mL intracervical Foley catheter (n = 72). The change in Bishop score was significantly higher in the PGE2 group than the catheter group, and time from induction to delivery was significantly shorter in the PGE2 group.

Significantly more women needed oxytocin for labour augmentation in the catheter than the PGE2 group and fetal distress was significantly more frequent.

For grand multiparas, PGE2 vaginal tablets may be preferable for ripening the cervix as well as for labour induction.

Cervical Ripening and Labor Induction Agents Dose Comparison

Farmaco	Dose iniziale	Intervallo somministrazione	Dose massima	Via somministrazione
Oxytocin (Pitocin)	1 to 6 mU per minute	20 to 40 minutes	About 25 mU per minute	Intravenous
Dinoprostone gel (Prepidil)	0.5 mg	6 hours	3 doses per 24 hours	Intracervical
Dinoprostone insert (Cervidil)	10 mg	Once	1 dose	Intravaginal
Misoprostol (Cytotec)	25 to 50 µg	4 to 6 hours	6 to 8 doses	Intravaginal‡

Misoprostol for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis.

Sanchez-Ramos L e al. Obstet Gynecol 1997;89:633-42.

Outcome	Patients given misoprostol (Cytotec), %	Control groups (%)*
Spontaneous labor	84.5	41.8
Vaginal delivery within 24 hours of ripening	70.3	50.9
Incidence of hyperstimulation syndrome	5.6	3.1
Incidence of tachysystole	22.8	10.3
Need for oxytocin (Pitocin) augmentation	35.1	62.0
Overall cesarean section rate	15.6	21.5
Neonatal intensive care unit admission	8.7	10.8

*--Control groups included women given dinoprostone gel (Prepidil), oxytocin or placebo. Because these are pooled data, one-on-one comparison is not possible.

E QUANTO COSTA UNA INDUZIONE?



Misoprostolo 1 dose (50mcg) costa € 0,025

Dinoprostone 1 dose (2mg) costa € 20,28

Dinoprostone 1 dose (3mg) costa € 81,38

CRB costa € 61,00



Studio di comparazione tra PG intravaginali e CRB

Dati preliminari riguardanti le U.O. DI
OSTETRICIA E GINECOLOGIA di

- AVELLINO
- CHIETI
- LODI
- SAVONA

Caratteristiche della popolazione

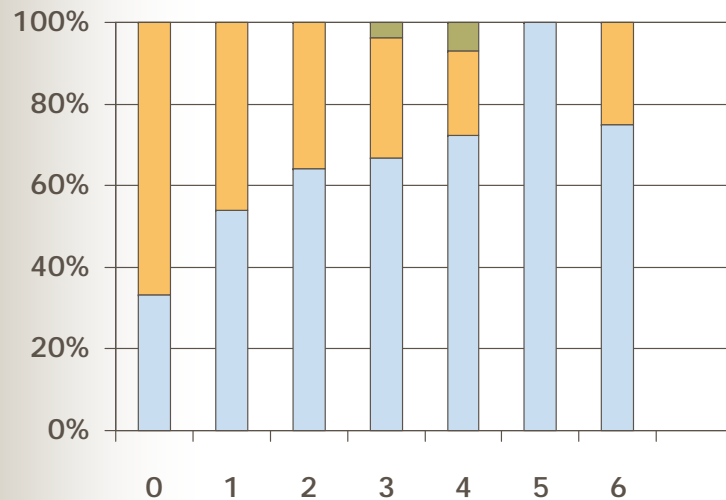
	MI SOPROSTOLO	CRB
Indicazioni all'induzione		
■ Gravidanza OT	63	12
■ PROM	24	0
■ Oligoidramnios	5	7
■ I UGR	1	0
■ Motivi sociali	2	0
■ Preeclampsia/ipertensione	20	1
■ Altro (colestasi, DG, sosp macrosomia, polidramnios)	14	6

Caratteristiche della popolazione

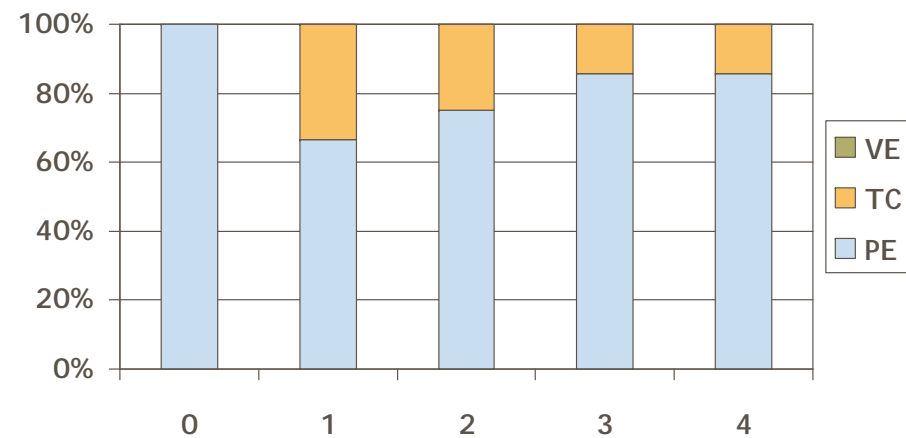
	MI SOPROSTOLO	CRB	
		PRI MA	DOPO
Bishop score			
0	3	1	0
1	13	3	0
2	25	8	0
3	27	7	3
4	29	7	6
5	14	0	4
6	4	0	5
7	0	0	5
8	0	0	2
9	0	0	1

Modalità del parto per Bishop all'induzione

MI SOPROSTOLO



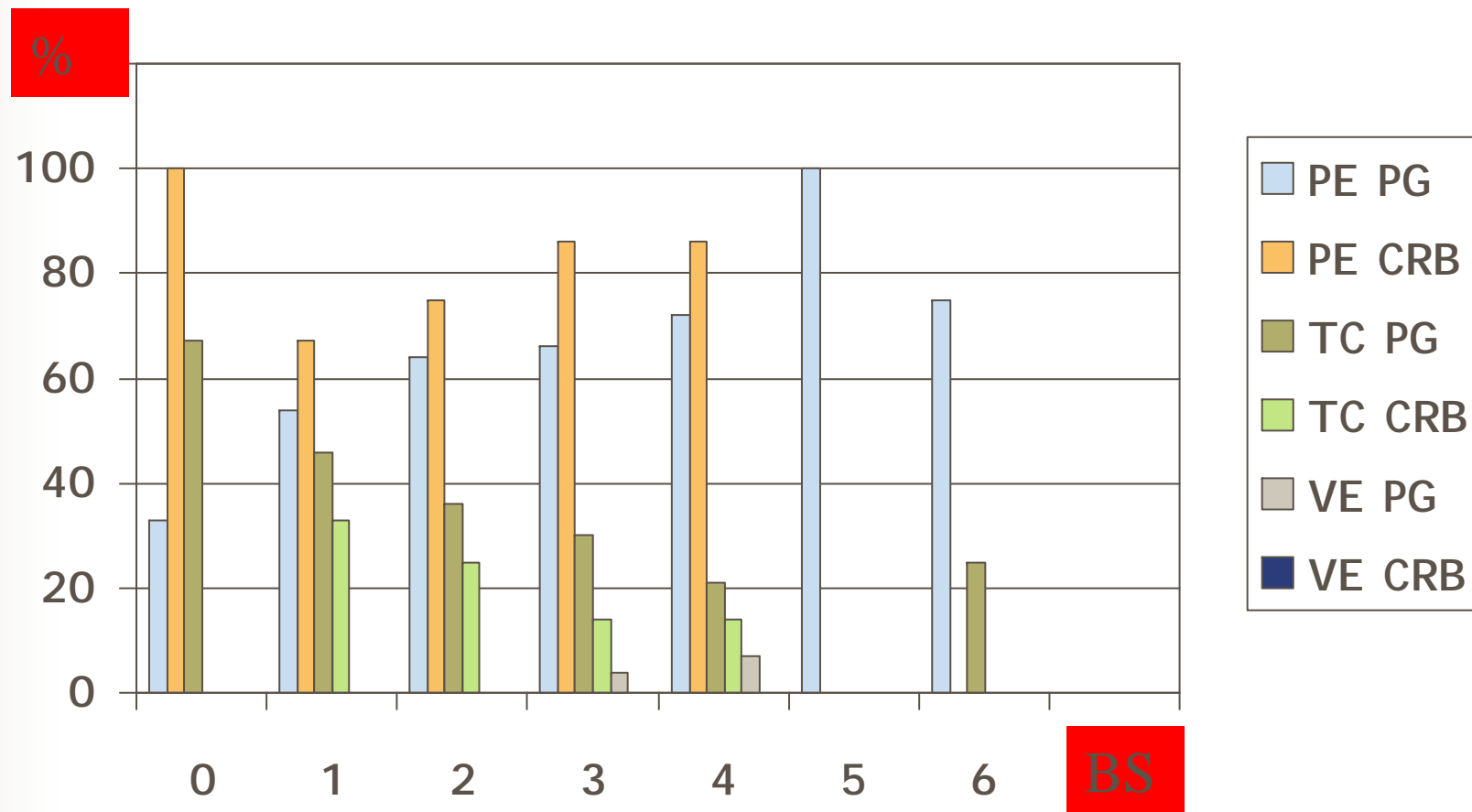
CRB



Caratteristiche della popolazione

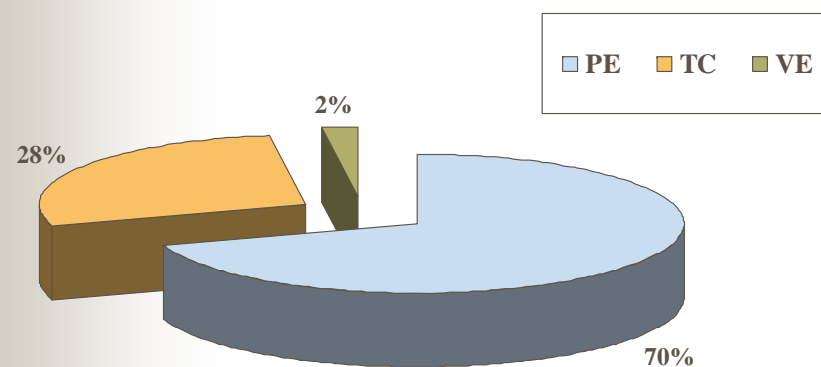
	MI SOPROSTOLO	CRB
Età media	31,35 ± 4,4	32,9 ± 4,9
Parità		
0	83	19
1	21	6
2	3	2
4	1	0

Modalità del parto per Bishop all'induzione



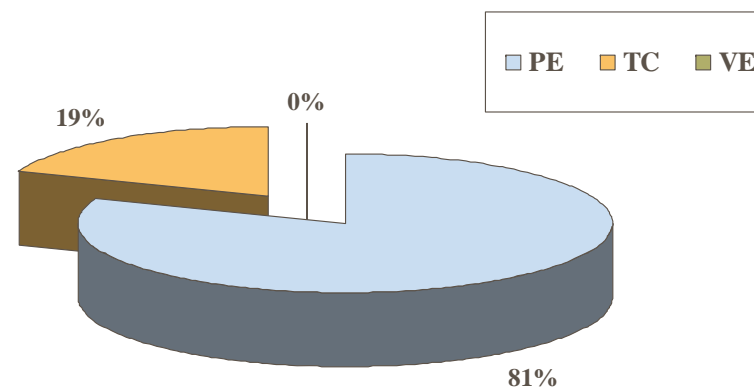
Modalità del parto

MI SOPROSTOLO



Parto vaginale entro 24 ore 63% (82)

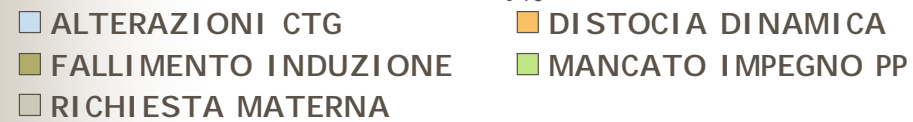
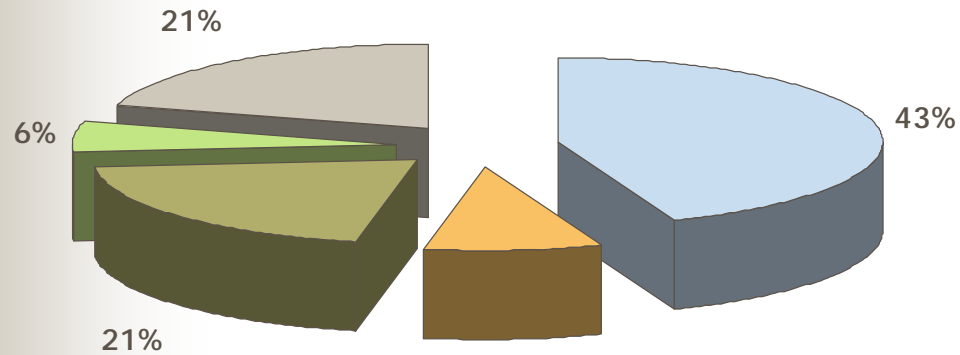
CRB



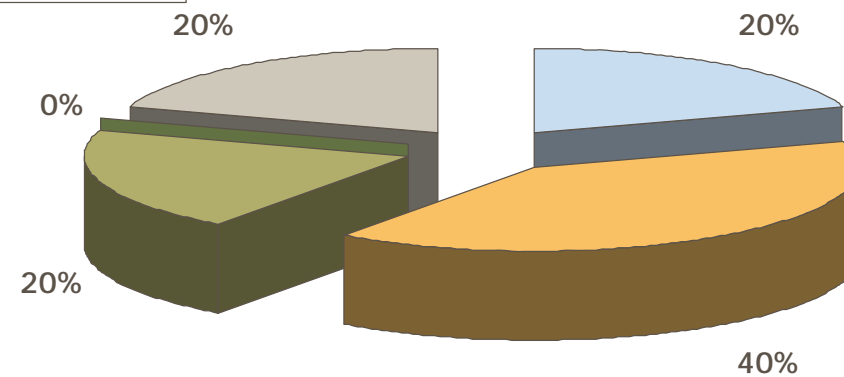
Parto vaginale entro 24 ore 26% (7)

Indicazioni a TC

MI SOPROSTOLO



CRB



	MI SOPROSTOLO	CRB
Complicanze alla induzione	nessuna	<ul style="list-style-type: none"> ■ Difficoltà di inserimento ■ Dolore a riempimento ■ Modesto sanguinamento ■ Inserimento non effettuato per sanguinamento e crisi vagale
Complicanze in corso di induzione	<ul style="list-style-type: none"> ■ Il pertono risolto con decubito laterale ■ 4 CTG patologici manifestate subito dopo 1° dose 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Il pertono risolto con bolo Atosiban e alterazioni CTG successive
Perdita ematica	> 600 ml → 17,7% (23)	> 600 ml → 17,7% (2)
Apgar 1' < 7	9,2% (12)	0
Apgar 5' < 7	1,5% (2)	0
Ricovero in Patologia Neonatale	8,4% (11)	0



*Non chiedermi (non è dato sapere)
quale destino a me, Leuconoe,
e a te gli dèi hanno riservato
e non interrogare i giri delle stelle.
Ciò che sarà accetta per il meglio
.....Catullo*

Ancora molto
dobbiamo scoprire

Grazie per l'attenzione