



INDUZIONE AL TRAVAGLIO DI PARTO

RACCOMANDAZIONI



INDUZIONE AL TRAVAGLIO DI PARTO

Raccomandazioni



Direttivo Sigo

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
VICE PRESIDENTE
CONSIGLIERI**

**TESORIERE
SEGRETARIO**

**Paolo Scollo
Nicola Surico
Mauro Busacca
Giuseppe De Placido
Valeria Dubini
Emilio Stola
Pier Luigi Venturini
Sandro Massimo Viglino
Enrico Vizza**



Direttivo Aogoi

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
VICE PRESIDENTE**

**SEGRETARIO
TESORIERE
CONSIGLIERI**

**Vito Trojano
Giovann Monni
Sandro Massimo Viglino
Elsa Viora
Antonio Chiàntera
Carlo Maria Stigliano
Luigi Alio
Pasquale Pirillo
Maurizio Silvestri**



Direttivo Agui

**PRESIDENTE
PAST PRESIDENT
SEGRETARIO
TESORIERE
CONSIGLIERI**

**Nicola Colacurci
Massimo Moscarini
Fabio Parazzini
Francesco Maria Primiero
Sandro Gerli
Roberto Marci
Anna Maria Paoletti
Antonio Perino**



Direttivo Fondazione

**PRESIDENTE
VICE PRESIDENTE
CONSIGLIERI**

**Fabio Sirimarco
Yoram Jacob Meir
Cristofaro De Stefano
Fabio Parazzini
Franco Antonio Ragusa
Anita Regalia
Enrico Vizza**

La Fondazione Confalonieri Ragonese vuole essere un luogo nel quale sviluppare un percorso di valorizzazione del pensiero ginecologico, attraverso la sintesi delle conoscenze in materia scientifica, assistenziale e legislativa. Tale attività si esprimerà con la produzione costantemente aggiornata di documenti che possano supportare i professionisti nel loro agire e contestualmente orientare le Istituzioni per le scelte che sono chiamate a compiere in campo normativo.

L'obiettivo che la Fondazione si prefigge è quello di ottimizzare i percorsi diagnostico-terapeutici elaborati dalle Società Scientifiche SIGO-AOGOI-AGUI, senza trascurare l'eventualità che Istituzioni pubbliche e Aziende private possano commissionare studi su tematiche specifiche.

In accordo con la terminologia adottata dalla comunità scientifica internazionale, la produzione documentale della Fondazione sarà costituita da:

1. **Dichiarazioni:** indicazioni per la buona pratica clinica su temi che verranno sollevati dalle Società Scientifiche e che dovranno tenere conto di una loro immediata applicabilità ai contesti lavorativi. Esprimono il consenso dei partecipanti al gruppo di studio intorno ad una posizione comune.
2. **Opinioni:** documenti che esprimono la posizione di SIGO-AOGOI-AGUI su argomenti di attualità in campo scientifico, orientati a fornire un'indicazione per il presente ma anche un orientamento per le procedure future.
3. **Linee Guida:** risultato di un lavoro collettivo di esame su specifiche condizioni, allo scopo di fornire al professionista ed alle Istituzioni raccomandazioni sul processo decisionale. Esse, per definizione, non sono vincolanti e non devono condurre ad un comportamento clinico obbligatorio; devono piuttosto, attraverso lo studio sistematico della produzione scientifica esistente, fornire un supporto decisionale a scelte che comunque tengano conto delle condizioni e necessità del paziente, del contesto nel quale si opera e delle risorse disponibili.

Il Presidente
Fabio Sirimarco

ESTENSORI

GIUSEPPE ETTORE

TIZIANA FRUSCA

PASQUALE MARTINELLI

YORAM J. MEIR

ALESSANDRA MELONI

PAOLO PUGGINA

COLLABORATORI

ANNALISA AGANGI

CLAUDIA CIARDO

STEFANIA FIENI

SALVATORE POLITI

ANGELO SIRICO

ANTONELLA TURRISI

FACILITATORE

YORAM J. MEIR

REVISORI

PAOLO SCOLLO – Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia

VITO TROJANO – Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani

NICOLA COLACURCI – Associazione Ginecologi Universitari Italiani

COORDINAMENTO SCIENTIFICO

FABIO SIRIMARCO – Fondazione Confalonieri Ragonese

INDICE

1. Abbreviazioni
2. Livello dell'evidenza e Forza delle Raccomandazioni
3. Sommario delle Evidenze e delle Raccomandazioni
4. Premessa
5. ITP: Temi rilevanti
6. COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE
7. Elementi che condizionano il successo/insuccesso dell'ITP
8. FALLIMENTO DELL'INDUZIONE
9. Induzione del travaglio e parti cesarei
10. Indicazioni all'ITP e Induzione del travaglio in Circostanze Cliniche Specifiche
 - 10.1.1. Gravidanza Post-termine e Prevenzione della Gravidanza Post-termine
 - 10.1.2. PROM a termine (> 37 s.g.)
 - 10.1.3. PPRM
 - 10.1.4. Morte Intrauterina Fetale
 - 10.1.5. Pregresso TC
 - 10.1.6. Disordini Ipertensivi
 - 10.1.7. Restrizione della Crescita Fetale (FGR) / SGA
 - 10.1.8. Colestasi Gravidica
 - 10.1.9. Oligoamnios - Polidramnios
 - 10.1.10. Diabete
 - 10.1.11. Eccessiva Crescita Fetale
 - 10.1.12. Gravidanza Gemellare
 - 10.1.13. Controindicazioni all'ITP
11. Metodi per l'induzione del travaglio
 - 11.1.1. Prostaglandine
 - 11.1.2. Ossitocina
 - 11.1.3. Metodi meccanici (Cateteri trans-cervicali)
 - 11.1.4. Altri metodi-Chirurgici
12. Rischi associati all'induzione del travaglio di parto.
13. Requisiti Clinici logistici e organizzativi
14. Sorveglianza materno fetale durante l'induzione
15. Assistenza nei casi di rifiuto dell'induzione
16. Assistenza nei casi di rinvio dell'induzione

ABBREVIAZIONI

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

Livello di Evidenza e Forza delle Raccomandazioni

Canadian Task Force e USPTF - Livello delle prove pubblicate

I

Evidenza da almeno 1 studio controllato appropriatamente randomizzato (RCT).

II-1

Evidenza da studi controllati ben disegnati senza randomizzazione.

II-2

Evidenza da studi analitici di coorte o caso-controllo ben disegnati, preferibilmente da più di 1 centro o gruppo di ricerca.

II-3

Evidenza da confronti tra tempi o luoghi con o senza l'intervento. Possono essere inclusi qui anche i drammatici risultati di esperimenti non controllati.

III

Opinioni di autorità riconosciute, basate sulla esperienza clinica, studi descrittivi o rapporti di commissioni di esperti.

SOMMARIO DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

DEFINIZIONE DI INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO (ITP)

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.

- Si dovrebbe prendere in considerazione il ricorso a un'ITP soltanto qualora si ritenga che questo intervento comporti benefici materni e fetali evidentemente maggiori e rischi significativamente minori rispetto all'attesa dell'insorgenza spontanea del travaglio di parto.
(GPP)

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.
(LE III-2 – FR C)

ELEMENTI CHE CONDIZIONANO IL SUCCESSO/INSUCCESSO DELL'ITP

- Per la valutazione clinica prima e durante un'ITP è raccomandato l'utilizzo dell'Indice di Bishop.
(LE II-1/FR-B).
- L'utilizzo routinario dell'ecografia trans-vaginale per valutare il grado di maturazione cervicale non è raccomandato
(LE II-3/FR-B).

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"/10 min) con collo riaccurciato di almeno l'80% e con progressiva dilatazione oltre i 4-5 cm, dopo almeno 12 ore di infusione ossitocica e membrane rotte (spontaneamente o Amniorexi).
(LE II-3/FR-C)
- Qualora la paziente 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".
(GPP).

INDUZIONE DEL TRAVAGLIO E PARTI CESAREI

- Un maggiore ricorso all'ITP non dovrebbe determinare un parallelo incremento del tasso complessivo di parti cesarei.
(LE I/FR-A).

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

GRAVIDANZA POSTTERMINE E PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA POSTTERMINE

- Si ritiene opportuno offrire l'induzione al travaglio di parto a tutte le donne tra 41⁺⁰ e 42⁺⁰ settimane.
(LE: I; FR: A)

PROM A TERMINE (> 37 S.G.)

- Valutate le condizioni cliniche e condivise le decisioni con la donna adeguatamente informata, l'induzione precoce e la condotta d'attesa sono entrambe da ritenersi opzioni accettabili in casi di PROM a termine.
(LE: I/FR: A)

PPROM

- Valutati attentamente con la donna e il neonatologo i rischi infettivi e quelli connessi alla prematurità:
 - Sino al raggiungimento di 37 settimane è generalmente raccomandata una condotta d'attesa.
(LE: I/FR: A)

MORTE INTRAUTERINA FETALE

- In assenza di complicanze materne, si raccomanda di discutere con la donna sulla possibilità di scegliere tra un'induzione immediata e l'attesa.
(LE: III/FR: C)
- Non si ritiene opportuno ricorrere al Taglio Cesareo in casi di MEF se non in casi eccezionali..
(GPP)
- In caso di morte fetale in donna con pregresso/i TC, si può ricorrere all'induzione dopo aver informato la paziente sui benefici del parto vaginale e sul potenziale rischio di rottura d'utero ed è fondamentale la scelta consapevole e documentata della donna.
(LE: III/FR: C)

Pregresso TC

- La possibilità di induzione dopo pregresso taglio cesareo può essere considerata un'opzione da valutare con cautela e in cui è fondamentale la scelta consapevole e documentata della donna.
(GPP)
- L'equipe dell'area travaglio/parto dovrebbe essere preparata ed avere a disposizione una procedura codificata per la gestione della rottura d'utero in corso di travaglio in donna precesarizzata.
(GPP)
- L'induzione del travaglio presenta un rischio di rottura d'utero maggiore rispetto a un travaglio ad insorgenza spontanea. Le possibilità di successo sono migliori in donne che abbiano già avuto almeno un parto vaginale.
(LE: II-2/FR: B)

- Le evidenze attuali non sono sufficienti per raccomandare un metodo di induzione piuttosto che un altro in caso di pregresso TC.
(GPP)
- Nei casi con IB sfavorevole la maturazione cervicale con catetere transcervicale rappresenta un'opzione valida.
(LE: II-3/FR: C)

Disordini Ipertensivi

- L'induzione del travaglio di parto in casi di preeclampsia severa precoce (prima delle 34 settimane di gestazione) è un'opzione praticabile dopo un attento bilancio del rapporto rischi/benefici materni e fetali.
(LE: II-2/FR: B)
- Dopo le 37 settimane di gestazione l'induzione del travaglio di parto nelle gravidanze con ipertensione gestazionale e preeclampsia lieve rappresenta un'opzione da prendere in considerazione.
(LE: I/FR: A)

Restrizione della Crescita Fetale (FGR) / SGA

- Al fine di stabilire timing e modalità del parto è raccomandata la valutazione Doppler per l'inquadramento e la diagnosi differenziale dei feti SGA/FGR.
(GPP)
- Non esistono evidenze scientifiche tali da raccomandare l'induzione del travaglio di parto nelle gravidanze complicate da SGA o FGR.
(LE: II-2/FR: C)

Colestasi Gravidica

- Non è raccomandato offrire l'ITP in casi di Colestasi gravidica lieve-moderata prima delle 38⁺⁰ settimane di gestazione.
(LE: II-1/FR: B)

Oligoamnios - Polidramnios

- Le evidenze attuali non sono sufficienti per fare un bilancio rischio/beneficio dell'ITP nelle gravidanze complicate da oligoamnios o polidramnios isolato.
(LE: II-2/FR: C)

Diabete

- Nelle gravidanze complicate da diabete pregravidico con buon controllo glicemico è raccomandato offrire l'ITP tra 38 e 40 settimane.
(LE: I/FR: A)

- Nelle gravidanze complicate da diabete gestazionale con buon controllo glicemico non è raccomandato l'espletamento del parto prima delle 39 settimane di gestazione.
(LE: II-1/FR: B)

Eccessiva Crescita Fetale

- Le evidenze attuali non sono sufficienti per fare un bilancio rischio/beneficio dell'ITP in casi di LGA.
(LE: I/FR: B)

GRAVIDANZA GEMELLARE

- Per le gravidanze bigemine bicoriali biamniotiche non altrimenti complicate è raccomandato il parto elettivo (ITP o TC se indicato) tra 37⁺⁰ e 38⁺⁰ settimane di gestazione.
(LE: II/FR: C)
- Per le gravidanze bigemine monocoriali biamniotiche in assenza di complicanze è raccomandato il parto elettivo (ITP o TC se indicato) a 36⁺⁰ e 37⁺⁰ settimane di gestazione.
(LE: II/FR: C)

CONTROINDICAZIONI ALL'ITP

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

METODI PER L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

PROSTAGLANDINE

- In casi di IB sfavorevole si ritiene opportuno ricorrere alle PGE₂ vaginali per la maturazione cervicale e l'induzione del travaglio.
(LE: I/FR: A).
- Qualora si decida di ricorrere alle PG per la maturazione cervicale in caso di pregresso TC, la donna va informata sul maggiore rischio di rottura d'utero rispetto al travaglio spontaneo.
(EL: II-B/FR: B).
- Le PGE₂ possono essere utilizzate per l'induzione nei casi di rottura prematura delle membrane a termine.
(EL: II-B/FR: B).
- In casi con IB sfavorevole il Misoprostolo, seppur associato ad un maggior rischio di tachisistolia, può essere considerato una valida alternativa alle PGE₂.
(LE: I/FR: A).

OSSITOCINA

- In casi di IB favorevole, 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.
(LE: II-2/FR: B)
- 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.
(LE: II-2/FR: B).

METODI MECCANICI (CATETERI TRANS-CERVICALI)

- Nei casi con IB altamente sfavorevole i cateteri trans cervicali possono essere utilizzati in alternativa alle PG per la maturazione cervicale.
(LE: I/FR: B)
- In casi di pregresso TC con IB sfavorevole appare opportuno considerare il ricorso ai cateteri transcervicali per la maturazione cervicale.
(LE: II-2/FR: B)

METODI CHIRURGICI

AMNIOREXI

- L'amniorexi da sola (senza OT) non è raccomandata per l'induzione del travaglio.
(LE: II-2/FR: B)

SCOLLAMENTO DELLE MEMBRANE

- Non esistono sufficienti evidenze per fare un bilancio *effetti indesiderati-discomfort della donna/benefici clinici* sullo scollamento delle membrane di routine a partire dalle 38 settimane.
(LE: I/FR: A)
- Si può prendere in considerazione lo scollamento delle membrane prima di iniziare un'ITP.
(LE: I/FR-A)
- Lo scollamento delle membrane può essere preso in considerazione tra le procedure per la prevenzione della gravidanza protratta.
(LE: II-2/FR: B)

RISCHI ASSOCIATI ALL'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO.

- L'equipe dell'area travaglio/parto dovrebbe essere preparata ed avere a disposizione una procedura codificata per la gestione della tachisistolia in corso di ITP.
(GPP)
- 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 ed avere a disposizione una procedura codificata per la gestione della rottura d'utero in corso di travaglio in donna precesarizzata.
(GPP)

REQUISITI CLINICI.

- 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.
(LE: III/FR: C)
- È raccomandato compilare in modo corretto e completo la cartella al fine di consentire la comprensione del caso clinico e del progetto assistenziale.
(GPP)

SORVEGLIANZA MATERNO FETALE DURANTE L'INDUZIONE.

- È raccomandato procedere con un monitoraggio CTG per '30 min prima e per '40-'60 min dopo l'applicazione di farmaci o presidi per la maturazione cervicale.
(GPP)
- La rivalutazione dell'IB andrebbe effettuata dopo 6 ore in caso di PG vaginali o cervicali, dopo 24 ore in caso di applicazione di dispositivo a lento rilascio di PG e dopo 12 ore in caso di metodi meccanici con catetere transcervicale.
(GPP)
- I parametri vitali materni dovrebbero essere monitorati e registrati ad intervalli regolari secondo schemi prestabiliti.
(GPP)
- Prima della somministrazione di dosi successive di PG è opportuno ripetere il monitoraggio del benessere fetale e la valutazione ostetrica.
(GPP)

- In corso di infusione con OT è raccomandato il monitoraggio CTG continuo, preferibilmente con la telemetria.

(GPP)

ASSISTENZA NEI CASI DI RIFIUTO DELL'INDUZIONE

- E' necessario discutere con la paziente e documentare in modo chiaro i rischi materno-fetali che una condotta di attesa possono comportare nella specifica situazione

(LE: III/FR: C)

- E' necessario concordare con la paziente un piano di sorveglianza del benessere materno-fetale in relazione alla specifica situazione clinica

(LE: III/FR: C)

ASSISTENZA NEI CASI DI RINVIO DELL'INDUZIONE

- Nelle donne con gravidanza post termine che decidono di rimandare l'induzione dovrebbe essere offerto monitoraggio cardiotocografico e valutazione del liquido amniotico bisettimanale dopo la 41^a settimana.

(LE: III/FR: C)

- La modalità di monitoraggio del benessere materno e fetale va personalizzato sulla base dell'indicazione all'induzione e va chiaramente documentato sulla cartella della paziente.

(LE: III/FR: C)

PREMESSA

A partire dagli anni 90 appare evidente un progressivo incremento del ricorso all'induzione del travaglio di parto (ITP) non giustificato da un parallelo incremento di condizioni cliniche indicanti il ricorso a questo intervento. Negli USA la frequenza delle induzioni è cresciuta dal 9-10% del 1990 al 22-23% del 2012. Tuttavia, dal 2012, sempre negli USA, appare un'inversione di tendenza con la seppur lieve riduzione delle ITP verosimilmente correlata alla raccomandazione divulgata dall'ACOG di evitare categoricamente il ricorso alle induzioni eseguite senza una specifica indicazione medica nel periodo "early term" (37-39 settimane). L'incremento del ricorso all'ITP riguarda anche l'Italia ed in alcune realtà italiane supera ormai il 25% dei parti.

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.

Si dovrebbe prendere in considerazione il ricorso a un'ITP soltanto qualora si ritenga che questo intervento comporti benefici materni e fetali evidentemente maggiori e rischi significativamente minori rispetto all'attesa dell'insorgenza spontanea del travaglio di parto. Poiché l'ITP non deve essere considerato intervento d'emergenza (nel qual caso si dovrebbe ricorrere direttamente al TC), nel pesare rischi e benefici il confronto dovrebbe essere fatto sulle intenzioni e cioè, tra ITP e **management d'attesa** fino all'insorgenza spontanea del travaglio di parto. E' metodologicamente sbagliato comparare gli esiti tra casi di ITP e casi di insorgenza spontanea del travaglio di parto, oppure tra ITP e parto (spontaneo o cesareo che sia). Il confronto deve essere attuato tra casi di ITP e gravidanze con le stesse caratteristiche che proseguono oltre la data in cui è stata attuata l'induzione. L'attesa, e quindi il prosieguo della gravidanza, può esitare in una qualsiasi delle opzioni citate, ma in corso di attesa può anche emergere un'indicazione nuova per l'induzione. Proprio per questo motivo, il confronto basato sulle intenzioni iniziali perde molta affidabilità. Spesso negli studi comparativi il protocollo di induzione iniziale è ben definito, mentre non altrettanto si può dire per le induzioni in corso di attesa. L'indicazione iniziale all'induzione è una, mentre le indicazioni emergenti in corso di attesa sono diverse e spesso controverse. A questo si aggiunga che la propensione all'induzione in corso di attesa varia tra gruppi diversi di ricercatori e si arriva presto a capire la difficoltà di trasporre nella pratica clinica i risultati e le conclusioni dell'abbondante produzione scientifica attinente all'ITP.

Un altro fattore che rende ardua la valutazione degli studi riguardanti l'ITP deriva dalla mancanza di una definizione univoca della "fallita induzione". Infine, altri due elementi molto soggettivi condizionano gli esiti e sono: la diagnosi di distocia e l'interpretazione del tracciato CTG in corso di travaglio.

Ci siamo posti come obiettivo la ricerca della migliore evidenza per formulare raccomandazioni sui quesiti più controversi riguardanti l'induzione del travaglio al fine dare un'assistenza migliore alle donne in gravidanza, un supporto pratico-clinico agli operatori che assistono le donne in gravidanza, ed un riferimento a coloro che si occupano dell'organizzazione e pianificazione sanitaria.

ITP: TEMI CLINICI RILEVANTI

- Informazioni da condividere con la donna.
- Elementi che condizionano il successo/insuccesso di un'ITP.
- Fallimento dell'induzione.
- Induzione del travaglio e Parti Cesarei.
- L'induzione in circostanze cliniche specifiche.
- Metodi per la maturazione cervicale e l'induzione.
- Rischi dell'ITP.
- Requisiti clinico-organizzativi.
- Sorveglianza materno fetale in corso di induzione.
- Assistenza in casi di rinvio o di rifiuto dell'ITP.

COMUNICAZIONE E INFORMAZIONE

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

I pochi studi a disposizione, sottolineano la necessità di migliorare l'aspetto informativo: una indagine condotta nel Regno Unito¹ (UK survey) su 137 donne sottoposte ad induzione ha riportato che il 32% delle pazienti ha valutato l'informazione ricevuta prima dell'induzione inadeguata soprattutto circa le ragioni dell'induzione, il 46 % ha riferito di non aver ricevuto informazioni sufficienti circa il metodo di induzione (EL=III). Da un'altra indagine nel Regno Unito su un sottogruppo di 524 donne sottoposte a induzione è emerso che circa il 35 % delle pazienti avrebbe voluto maggiori informazioni sull'induzione e che solo il 17% delle donne sceglierebbe di essere indotta di nuovo² [EL = III]. Un'altra indagine svolta in Scozia ha valutato la comprensione e le aspettative delle donne sottoposte a induzione del travaglio a termine (n = 314), per valutare la loro esperienza e il loro grado di soddisfazione in relazione a travaglio indotto spontaneamente (n = 385). Nel gruppo dell'induzione, il 35% delle pazienti 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 induzione³.

Il colloquio nell'induzione programmata dovrebbe avvenire nell'ambulatorio della gravidanza a termine per le strutture che ne dispongono 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 pazienti 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 paziente devono essere documentati in cartella. E' 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.

ELEMENTI CHE CONDIZIONANO IL SUCCESSO/INSUCCESSO DELL'ITP

L'obiettivo della pre-induzione è quello di facilitare l'insorgenza del travaglio di parto attraverso il processo di "maturazione" della cervice e l'inizio dell'attività contrattile uterina⁴.

Diversi studi^{5,6,7,8,9,10,11,12} 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 (EL II): multiparità, alta statura (più di 1,65cm), età gestazionale a termine, peso fetale <4kg, razza bianco-ispanica, età materna <35anni e madri non obese (BMI<30 kg/m²).

Per converso, indici predittivi indipendenti e significativi di rischio di fallimento dell'induzione sono (EL II): età materna >35 anni, nulliparità, età gestazionale <37 settimane, BMI pre-gravidico >25kg/m², BMI al parto >40 kg/m², peso fetale stimato > 4Kg, razza Afro-Americana e Bishop score sfavorevole (IB<4, dilatazione <1cm, appianamento ≤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.

Recentemente è stato proposto un nuovo sistema di classificazione, così come quello di Robson per i TC, anche per le donne che vanno incontro ad ITP¹³. 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 nuovo sistema di classificazione è quello di poter monitorare e comparare i tassi di ITP all'interno degli Istituti e tra le diverse popolazioni, analizzarne il trend nel tempo, comparare gli *outcome* 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'importanza che le diverse condizioni mediche materno-fetali svolgono sugli *outcome*. Le limitazioni delle classificazioni basate sulle indicazioni mediche per le donne che vanno incontro ad ITP contribuiscono alla controversia ed all'incertezza nell'interpretare gli esiti materno-fetali dopo ITP. Pertanto, l'applicabilità clinica della proposta classificazione necessita di ulteriori ricerche.

VALUTAZIONE DELLA CERVICE UTERINA

Il criterio di selezione delle pazienti 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 è il "Bishop pelvic score system". Tale sistema prende in considerazione le caratteristiche intrinseche della cervice uterina (lunghezza, posizione, appianamento e consistenza) e il livello della parte presentata nello scavo pelvico (Tab.1)^{14,15}.

Tabella1: Bishop Scoring System-modificato.

Punteggio	Dilatazione (cm)	Posizione	Appianamento % Lunghezza (cm)	Consistenza	Stazione livello P.P.
0	Chiuso	posteriore	0-30 (3cm)	rigida	-3
1	1-2	intermedia	40-50 (2cm)	media	-2
2	3-4	anteriore	60-70 (1 cm)	soffice	-1/0
3	5-6	-	≥80 (0 cm)	-	+1/+2

L'Indice di Bishop (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 parto^(Bishop 1964). Il più importante criterio dell'IB nel predire il successo dell'induzione è rappresentato dalla dilatazione cervicale^(Burnett 1966).

È bene tuttavia stratificare le donne con IB "sfavorevole", in quanto il rischio di fallimento dell'induzione ed incremento del Taglio Cesareo aumenta con IB più bassi^{16, 17}:

- IB >9 è associato ad una simile probabilità di parto vaginale sia in donne indotte che in travaglio insorto spontaneamente;

Raccomandazioni

- IB >6 è associato ad un successo dell'induzione del travaglio e di parto insorto spontaneamente;
- IB 4-6 è associato con un aumento significativo del rischio di TC nel travaglio indotto comparato al travaglio insorto spontaneamente;
- IB ≤3 è associato con un'elevata probabilità di TC.

L'IB, considerato in letteratura "sfavorevole" (IB ≤6), è risultato di frequente non corrispondente alla totalità degli esiti derivanti dall'utilizzo dei metodi di pre-induzione: ciò per il diverso significato biologico rappresentato dai singoli punteggi nell'ampio *range* da 0 a 6. Per tali motivi si ritiene più appropriato considerare sfavorevole un IB ≤4 come cut-off per l'utilizzo dei metodi meccanici o delle PG per la pre-induzione.

Tuttavia, 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 decenni sono stati condotti studi sull'accuratezza dell'ecografia trans-vaginale (ETV) nello studio della lunghezza della cervice uterina e sulle caratteristiche dell'OUI. Uno studio randomizzato¹⁸ ha concluso che la misurazione ecografica della lunghezza cervicale prima dell'induzione può ridurre l'utilizzo di PG di circa il 50% senza per questo inficiare l'esito dell'induzione nelle nullipare a termine con un cut-off di lunghezza cervicale ≥28mm e IB ≤4 (EL II). Altri Autori¹⁹ hanno evidenziato che una lunghezza cervicale ≥25,2 mm rappresenta un indice predittivo di rischio di Taglio Cesareo migliore rispetto ad un IB ≤5.

La limitazione di questi lavori è data dall'esiguità del numero dei casi, dal livello sperimentale degli studi e dall'impossibilità dell'ETV di valutare la consistenza della cervice. In ultima analisi, l'accuratezza diagnostica della misura ecografica della lunghezza cervicale non è superiore a quella data dall'IB (Park, 2011) nel predire il successo dell'induzione del travaglio di parto (EL II)²⁰.

Recentemente è emersa una tecnica complementare all'ecografia, la "Sono-Elastografia", che è un metodica non invasiva che mappa le proprietà elastiche dei tessuti molli²¹. Diversi Autori^{22,23,24} hanno rimarcato che l'elastografia è una metodica innovativa ed oggettiva nella valutazione della consistenza della cervice uterina, e la combinazione tra l'analisi degli indici elastografici con la lunghezza cervicale è un buon indice predittivo per il successo dell'induzione del travaglio di parto. Tuttavia, gli stessi studi sottolineano la necessità di ulteriori lavori con un numero maggiore di pazienti 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 (EL III).

Una definizione univoca per la “fallita induzione” non esiste. Il principio chiave è rappresentato dal garantire un adeguato periodo di tempo che permetta la comparsa di modificazioni cervicali significative e del travaglio attivo. Dal momento in cui il travaglio di una paziente indotta diventa attivo la sua progressione dovrebbe essere paragonabile a quella di donne con travaglio spontaneo, o addirittura più rapida^{25, 26, 27, 28}.

Tra le varie definizioni, quella che trova maggior consenso è la seguente: *Incapacità di raggiungere una fase attiva del travaglio*. Riconoscendo che il termine fase attiva del travaglio rappresenta in qualche modo un artificio in caso di ITP, una definizione pragmatica di **fase attiva del travaglio** è: *Attività contrattile efficace e regolare (2-4/10 min) con collo raccorciato almeno 80% e con progressiva dilatazione oltre 4-5 cm*^{(Simon 2005, Rouse 2011), 29}.

Il problema più annoso riguarda la tempistica e cioè: quanto tempo e in quali circostanze si deve aspettare prima di stabilire che un'induzione è fallita. La maggior parte delle linee guida^{30,31} 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. Un dettagliato consenso ACOG-SMFM sulla prevenzione in sicurezza del Taglio Cesareo primario ha recentemente trattato in maniera dettagliata questo tema³².

Prima di tentare di rispondere a questo quesito comunque, bisogna chiarire che il cronometro non può partire dall'inizio o dalla fine dell'applicazione di presidi o farmaci per la maturazione cervicale. La maturazione cervicale è generalmente definita come il preludio all'insorgenza del travaglio, laddove la cervice diventa soffice e “condiscendente”, sia per un processo naturale che come risultato di un intervento fisico o farmacologico. La maturazione cervicale fisica o farmacologica e l'induzione del travaglio non dovrebbero essere confuse nonostante che in letteratura solitamente si riferisca all'induzione come a un processo che include la maturazione cervicale. La misurazione del tempo quindi, dovrebbe partire da quando è iniziata la stimolazione con amniorexi e ossitocina. Da diversi studi emerge che il 67-86% delle donne entrate in travaglio attivo entro 12 ore dall'inizio dell'induzione hanno partorito per via vaginale, mentre hanno partorito per la stessa via soltanto il 31-33% delle donne che hanno raggiunto una fase attiva dopo 18 ore. Il protrarsi della fase latente risulta viceversa associato ad un aumentata frequenza di corioamnioniti, endometriti ed emorragie post-partum^(Rouse, 2000; Simon, 2005).

Cercando di stabilire un tasso o un range condiviso o “accettabile” di diagnosi di “fallite induzioni”, com'è stato dimostrato in una recente review^(Baños 2015), ci si trova di fronte a dati assolutamente inattendibili. In questa review, dopo un'estesa ricerca bibliografica sono stati trovati soltanto 7 studi prospettici osservazionali nei quali l'esito principale (5 studi) o l'esito secondario (2 studi) è stato il mancato raggiungimento di fase attiva del travaglio. Prendendo in considerazione soltanto i casi con cervice sfavorevole il range di “fallite induzioni” fluttuava tra 9,4% e 33%. Da segnalare che in 3 dei 7 studi inclusi, in una non indifferente percentuale dei casi, nonostante fosse stata diagnosticata una fallita induzione il parto era avvenuto per via vaginale.

Da tutto quanto esposto sopra si ritiene ragionevole definire **l'induzione fallita qualora non si riesca a raggiungere una fase attiva del travaglio (come definita sopra) dopo almeno 12 ore di infusione ossitocica e membrane rotte (spontaneamente o Amniorexi)**.

Si ribadisce 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 devono essere incluse nei suddetti intervalli di tempo. Ne deriva che qualora la paziente rifiuti un secondo ciclo di maturazione cervicale o la prosecuzione dell'induzione con ossitocina, l'eventuale indicazione al taglio cesareo non dovrà essere la “fallita induzione” ma il “rifiuto di proseguire o completare la procedura”.

INDUZIONE DEL TRAVAGLIO E PARTI CESAREI

Una delle preoccupazioni attualmente più diffuse è che l'aumentato ricorso all'ITP concorra all'aumento del tasso di parti cesarei. Studi osservazionali ed esperienze di singoli centri riportano un aumento dei TC, in particolar modo in nullipare con cervice sfavorevole^{33,34,35}. Risultati diametralmente opposti emergono invece da alcune recenti metanalisi^{36,37,38,39,40}.

Il rapporto tra ITP e TC è influenzato da numerosi elementi. Tra questi, si ritiene che siano particolarmente rilevanti alcuni aspetti prettamente locali quali il tasso locale di insuccesso in caso di ITP, l'atteggiamento di fronte ad una fallita induzione, la propensione locale al TC in corso di travaglio di parto, il tasso locale di TC in generale e la possibilità di offrire analgesia in travaglio di parto.

La continua tendenza all'aumento nel ricorso all'ITP può quindi avere effetti opposti sull'incidenza dei cesarei. Laddove venga data una corretta informazione alla paziente, venga applicato un rigoroso protocollo per l'induzione, vi sia una precisa e condivisa definizione di fallita induzione, vi siano criteri ben stabiliti per porre diagnosi di distocia e di anomalie CTG in travaglio di parto e vi sia la possibilità di ricorrere all'analgesia peridurale, il tasso di parti cesarei quantomeno non dovrebbe aumentare⁴¹.

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 specifiche⁴². D'altra parte pare diffondersi molto rapidamente tra i ginecologi la percezione, vera o falsa che sia, che si tratti di un intervento medico relativamente sicuro, specialmente se la paziente è a termine, che può 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^{43,44,45,46,47}.

Esiste consenso sull'offerta dell'ITP in 3 circostanze specifiche:

- la gravidanza post-termine e la prevenzione del post-termine
- 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:

- Disordini ipertensivi
- La Restrizione della crescita fetale/SGA
- La colestasi gravidica
- L'oligoamnios/Polidramnios
- Diabete
- L'eccessiva crescita fetale (LGA)
- La gravidanza gemellare
- Altre come la richiesta materna, motivi logistici o sociali.

Una condizione clinica che merita di essere trattata se stante, indipendentemente dalle indicazioni all'ITP, è l'induzione in casi di pregresso TC.

GRAVIDANZA POSTTERMINE E PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA POSTTERMINE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come protratta "la gravidanza che continua oltre 42+0 settimane (294 giorni) di età gestazionale. L'esecuzione 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'ITP di gravidanze realmente posttermine 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 da 37 a 43 settimane di gestazione^{48,49,50,51,52}. Analizzando questi studi emergono 2 sostanziali differenze tra quelli meno recenti (Inghilterra^(Hilder, 1998), Scozia^(Smith, 2001), Svezia^(Divon, 2004)) e quelli più recenti (California^(Rosenstein 2012), Baden-Wuerttemberg/Germania^(Weiss, 2014)) e riguardano la prevalenza delle gravidanze e della morte fetale oltre il termine. Il numero dei parti oltre il termine cala negli studi più recenti (a 41 settimane: 18-21% vs. 13-15%; a 42 settimane: 5-6% vs. 0,9-4,4%). Altrettanto avviene per la morte fetale (a 41 settimane: 0,9-1,3‰ vs. 0,4-0,6‰; a 42 settimane: 1,4-1,9‰ vs. 0,7-1,1‰). Da questi dati si possono desumere due riflessioni: 1) Le pazienti 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 un trial con sufficiente potenza per dimostrare che un intervento qualsiasi riduca ulteriormente la MEF.

In conclusione, nonostante le metanalisi ed i trial a disposizione^{53,54,55}, non vi è sufficiente evidenza di alta qualità per fare una forte raccomandazione sul timing dell'offerta dell'induzione in gravidanze non complicate che evolvono oltre le 41 settimane. Tenendo sempre in conto che $\frac{3}{4}$ delle pazienti che arrivano a 41 settimane entreranno spontaneamente in travaglio entro le 42^{+0/7}, si segnala che la maggior parte delle linee guida internazionali suggerisce di offrire l'induzione al travaglio di parto tra 41⁺⁰ e 42⁺⁰ settimane. E' in corso un trial di confronto tra induzione a 41⁺⁰ e 42⁺⁰ settimane⁵⁶.

La rottura prematura delle membrane è definita tale se si verifica prima dell'insorgenza del travaglio. Questo evento occorre in circa 10% delle gravidanze a termine. In oltre il 60% dei casi, il travaglio insorge spontaneamente entro 24 ore, e nel 95% dei casi a 72 ore dalla rottura delle membrane. Non sono attualmente disponibili nella pratica clinica test o esami di laboratorio in grado di prevedere l'insorgenza di infezioni⁵⁷.

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

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 maggiore soddisfazione è stata espressa dalle donne nei gruppi induzione versus attesa^(Hannah, 1996).

I principali fattori indipendenti correlati al rischio di infezione neonatale sono stati: la diagnosi clinica di corionamnionite (OR 5.89, $P < .0001$), la colonizzazione materna da Streptococco gruppo B (vs negativo o sconosciuto, OR 3.08, $P < .0001$), il numero di esplorazioni vaginali (7-8 vs 0 to 2, OR 2.37, $P = .04$), la durata della rottura delle membrane (24-48 vs <12 hours, OR 1.97, $P = .02$; >48 vs <12 OR 2.25, $P = .01$)⁵⁸.

I principali determinanti per il rischio di taglio cesareo sono stati, oltre alla nazione 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)⁵⁹.

La metanalisi proposta da Dare e collaboratori 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 travaglio⁶⁰.

Il rischio stimato di infezioni neonatali nel gruppo di attesa vs induzione, sebbene non statisticamente significativo può altresì essere fatale. Ciò ha condotto, nonostante 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, ad un approccio, condiviso e raccomandato dalla letteratura anglosassone, di attesa di circa 24 ore e successiva induzione, salvo altra richiesta informata e consapevole della donna^{61,62,63,64,65}.

Non essendo disponibili evidenze conclusive, è comunque ragionevole una condotta di attesa valutate le condizioni cliniche permissenti, in relazione anche al desiderio della donna^{66, 67, 68}.

La gestione clinica materno-fetale in caso di PROM mediante la misurazione della temperatura corporea ogni quattro ore, cardiocografia di accesso, verifica del colore del liquido amniotico e dei movimenti fetali percepiti con raccomandazione alla donna di segnalare modificazioni dell'uno e/o degli altri⁶⁹, utilizzo degli antibiotici solo in caso di colonizzazione nota da Streptococco gruppo B o di sospetta corioamnionite può rappresentare un ragionevole approccio per la gestione clinica durante l'attesa⁷⁰.

La recente metanalisi della Cochrane riporta che non vi sono evidenze conclusive sulla utilità degli

antibiotici nel prevenire infezioni neonatali e materne nei casi di PROM a termine senza fattori di rischio per streptococco gruppo B e su questa base conclude che l'uso routinario degli antibiotici dovrebbe esser evitato. Tuttavia questa revisione si basa su 4 studi randomizzati per un totale di 2639 donne e gli stessi autori concludono che il rischio di bias di questa review è alto (Wojcieszek, 2014).

Per quell che riguarda il timing di alcune procedure ostetriche (maturazione cervicale, induzione, amniorexi), dall'ultima review della CDC emerge che non vi sono sufficienti dati in letteratura per modificare qualsiasi approccio clinico ostetrico in casi di nota colonizzazione da parte del SGB. Dato che la profilassi antibiotica è ottimale se somministrata per almeno 4 ore prima del parto, si suggerisce di programmare le varie procedure, laddove non in contrasto con le esigenze ostetriche, tenendo conto di questo intervallo. Nei casi in cui i dati di screening per SGB non siano disponibili è indicato procedere con la profilassi antibiotica quando la rottura delle membrane dura > 18 ore, la temperatura corporea sia $\geq 38^{\circ}\text{C}$, oppure quando l'età gestazionale sia <37 settimane⁷¹.

Per le modalità di induzione in casi di PROM si rinvia al capitolo "Metodi per l'induzione del travaglio di parto".

La rottura prematura delle membrane in epoca gestazionale <37 settimane viene definita come rottura prematura pretermine (PPROM). Complica circa il 2% delle gravidanze cui segue parto pretermine in circa il 40% dei casi.

La gestione di tale evenienza è a tutt'oggi controversa e varia a seconda dell'epoca gestazionale in cui si verifica potendo esporre il feto al rischio di elevata prematurità, alterazioni del benessere, del normale sviluppo e della fisiologia della maturazione polmonare fetale, infezioni materno-fetali, distacco di placenta, compressione e/o prolasso di funicolo, conseguenze a vizi posturali e formazione briglie amniotiche.

Un'infezione clinicamente manifesta si verifica in circa il 15-25% dei casi⁷². Le donne con infezione intrauterina partoriscono prima e il rischio di mortalità perinatale è quattro volte maggiore nei casi complicati da sepsi^{73,74}.

Un'accurata valutazione del caso clinico correlata all'epoca gestazionale e di rottura delle membrane, la storia ostetrica attuale e pregressa, le condizioni cliniche materne e fetali, un adeguato counselling ostetrico-neonatologico con la donna sono cruciali per stabilire il timing e la modalità nel parto.

L'insorgenza di travaglio di parto pretermine si verifica in circa la metà dei casi entro una settimana dalla rottura delle membrane e 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 fetali⁷⁵.

La condotta d'attesa in assenza di complicanze o di insorgenza di travaglio spontaneo è generalmente raccomandata sino al raggiungimento di 32-34 settimane di gestazione⁷⁶.

Dalla 34^{+0/7} 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 sia ridotto sebbene i nati <37 settimane siano comunque più fragili e a maggior rischio di complicanze e degenza ospedaliera^{(RCOG, 2010),77,78}.

Gli studi condotti fino al 2015 non sono stati in grado di produrre dati statisticamente significativi, data anche la numerosità necessaria data la bassa prevalenza di complicanze sebbene dimostrino una riduzione delle sepsi neonatali (2.7% a 34 settimane *versus* 4.1% a 37 (rischio relativo [RR], 0.66; 95% intervallo di confidenza [CI]0.3-1.5), del rischio di corioamnionite (1.6% a 34 settimane *versus* 5.3% a 37, RR, 0.31; 95% CI, 0.1-0.8) similmente a quanto riportato nelle rotture delle membrane a termine^{79,80,81}.

Un trial randomizzato controllato multicentrico è stato condotto recentemente in gravidanze con PPRM vicino al termine (34⁺⁰ → 36⁺⁶ settimane). Novecentoventiquattro pazienti sono state allocate nel braccio "parto immediato" e 915 nel braccio "management d'attesa". La sepsi neonatale è stata evidenziata in 2% nel gruppo *parto immediato* e in 3% in quello del *management d'attesa* (p = N.S.). L'esito composito secondario di morbidità 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 intrapartum, di iperpiressia, del ricorso ad antibiotici postpartum e di ricovero più lungo, mentre il rischio di parto cesareo è risultato significativamente minore. Gli autori concludono che in casi di PPRM tra 34 e 27 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 perseguita⁸².

MORTE INTRAUTERINA FETALE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce la morte intrauterina come morte fetale tardiva, delegando ai singoli paesi la definizione di epoca gestazionale di passaggio tra aborto e morte fetale. A livello internazionale si considera come morte perinatale la morte a partire dalle 22 settimane (154 giorni), o in caso di epoca gestazionale non nota, di feto di peso >500 gr.⁸³.

Si verifica in circa il 6-7‰ di tutte le gravidanze. Il rischio è maggiore nei parti pretermine, si riduce progressivamente sino a 37 settimane per poi innalzarsi con l'avanzare della gravidanza⁸⁴.

La morte endouterina fetale rappresenta un evento altamente stressante per la donna, la coppia e la famiglia e per la loro vita fertile futura. Sebbene sia 4-5 volte più frequente della morte per malformazioni o anomalie congenite la possibilità che si verifichi una morte in utero non è un argomento comunemente affrontato con la coppia durante la gravidanza⁸⁵.

Fattori di rischio noti sono rappresentati dall'età materna, razza, il peso materno pregravidico e patologie materne quali diabete, ipertensione, abitudine al fumo e all'uso di alcol^{86,87}. Uno studio condotto in Italia negli anni 2005-2007 su 254 morti intrauterine ha identificato come principali fattori di rischio le malformazioni fetali, il difetto di crescita intrauterino grave e il BMI materno >25⁸⁸. Le morti endouterine precoci sono spesso associate a malformazioni, infezioni, distacchi di placenta o altre cause identificabili. Più spesso a termine le cause non sono identificabili, nemmeno dopo indagini specifiche^(Fretts 2009).

Le cause, esclusi casi attribuibili ad anomalie fetali, emorragie e/o distacchi di placenta, cause meccaniche e/o funicolari, restano "inspiegabili" nel 30-60% dei casi.

L'assistenza non deve trascurare l'indagine delle possibili cause (materne fetali e annessiali) che possano averla determinata.

Implicazioni materne

- Rischio di taglio cesareo
- Infezioni
- CID
- Stress psichico

Venute meno le indicazioni fetali, il parto vaginale è rappresenta l'opzione di scelta. Qualora la diagnosi venga posta in assenza di travaglio spontaneo l'induzione rappresenta il metodo d'elezione e per l'espletamento del parto, sebbene in casi selezionati possa essere opportuno prendere in considerazione l'ipotesi di un TC in relazione alle condizioni materne, previo opportuno counselling sui rischi materni e sulle implicazioni per la fertilità futura^{89,90}.

In presenza di complicanze (sepsi, preeclampsia, distacco di placenta o rottura delle membrane) e alterazioni ematologiche suggestive di alterazioni della coagulazione è opportuno procedere speditamente al parto⁹¹.

Le pazienti devono essere informate circa la possibilità che il travaglio insorga spontaneamente entro le due settimane successive nella maggior parte dei casi. L'attesa del travaglio spontaneo è una opzione ragionevole e potrebbe evitare di mettere in atto tutte le procedure legate all'induzione; d'altro canto l'attesa aumenta il rischio di sviluppare anomalie della coagulazione, soprattutto se il prodotto del concepimento viene ritenuto per molti giorni⁹². Le patologie della coagulazione in questo caso sarebbero dovute al graduale rilascio di fattori tissutali, nello specifico tromboplastina, dalla placenta e dal loro rilascio nella circolazione materna.

Il parto vaginale rappresenta una modalità generalmente più sicura per la madre rispetto al taglio cesareo, anche in caso di pregresso taglio cesareo. Nel caso in cui la donna richieda il taglio cesareo per evitare di sottoporsi allo stress emotivo di condurre un travaglio e partecipare alla nascita di un feto non vitale, questa deve essere dettagliatamente informata dei rischi e dei benefici del taglio cesareo rispetto al parto vaginale e il tutto deve essere documentato anche in un consenso informato da allegare alla cartella clinica.

Nel caso in cui la MEF sia avvenuta nel terzo trimestre è suggerita l'induzione del travaglio con

ossitocina a dosi standard se la cervice è favorevole. Se la cervice è invece sfavorevole e la donna non ha nella sua storia una pregressa isterotomia, alcuni esperti suggeriscono l'utilizzo del misoprostolo in dosaggi di 25-50 mcg somministrato per via vaginale e ripetuto ogni 4 ore se la risposta consiste in un'attività contrattile con meno di 2 contrazioni in 10 minuti, fino ad un massimo di 6 dosi⁹³. Nel caso in cui la prima dose non comporti la comparsa di contrazioni efficaci (almeno 2 in 10'), la seconda dose può essere raddoppiata a 50 o 100 mcg. La dose massima cumulativa non dovrebbe eccedere i 600 mcg in 24 ore. Se l'espulsione fetale non avviene nelle prime 24 ore successive all'induzione, tale schema terapeutico con misoprostolo può essere ripetuto una seconda volta. Se invece il misoprostolo ha fornito una adeguata maturazione cervicale e dato avvio al travaglio, l'ossitocina, se necessaria come augmentatio, può essere iniziata 4 ore dopo la somministrazione dell'ultima dose di misoprostolo.

Il misoprostolo rappresenta il farmaco di scelta per l'induzione anche nel caso in cui la MEF avvenga dopo le 22 sg^(Gomez, 2007). In questo caso il misoprostolo può essere somministrato per via vaginale alla dose di 200-400 mcg, ripetendo la dose ogni 3 ore fino ad una dose massima cumulativa di 1400 mcg in 24 ore. Il tempo medio di espulsione fetale è di 10-11 ore. In una review sistematica del 2009 che ha compreso 14 trials randomizzato sull'uso del misoprostolo utilizzato al fine di terminare la gravidanza in caso di MEF, il misoprostolo si è dimostrato efficace nel 100% dei casi a condurre le donne al parto nell'arco di 48 ore⁹⁴. La maggior parte di questi trial erano stati effettuati nel secondo trimestre di gravidanza.

Sono state ripertate come efficaci diversi dosaggi di misoprostolo (da 100 a 400 ma a spesso dosi anche maggiori,) vie di somministrazione (orale, vaginale, sublinguale), e intervalli di somministrazioni (ogni 3, 4, 6 o 12 ore)^(Gomez, 2009). Il dosaggio ottimale non è stato ancora stabilito, anche se una Cochrane review del 2010 ha suggerito che la via di somministrazione vaginale risulta più efficace di quella orale⁹⁵. I seguenti regimi sono rappresentativi di approcci alternativi nell'induzione alla MEF:

- una linea guida sviluppata in seguito ad un workshop di esperti ha suggerito il dosaggio di 100 mcg di misoprostolo per via vaginale ripetuto ogni 6-12 ore per massimo 4 dosi per gravidanza dalla 18 alla 26° sg. Nel caso in cui la prima dose si mostri inefficace, la seconda dose può essere raddoppiata a 200 mcg. La dose massima cumulativa è di 800 mcg in 24 ore^(Gomez, 2007).
- Un'ulteriore linea guida sviluppata in seguito suggerisce sia il misoprostolo da solo che associato al mifepristone, come regimi utili per l'induzione in caso di MEF tra 24 e 28 sg, e sostiene che il mifepristone riesca ad abbreviare i tempi di espulsione fetale⁹⁶.

Più precisamente:

Misoprostolo da solo 100 mcg o 200 mcg per via vaginale ogni 4 ore ; oppure misoprostolo-mifepristone associati: mifepristone da 200 a 600 mcg, seguiti da misoprostolo 24-48 ore dopo .

MEF in paziente con precedente taglio cesareo:

Per dettagli si rinvia al capitolo "Induzione in casi di pregresso TC".

Nello specifico, soprattutto se la MEF è avvenuta nel secondo trimestre e in caso di pregresso taglio cesareo, il misoprostolo rappresenta una alternativa accettabile ai metodi meccanici di maturazione cervicale perché il rischio di rottura, nonostante sia aumentato rispetto al rischio di base della popolazione generale, rimane basso^{97,98,99}. Alcuni esperti suggeriscono a tal proposito una dose di misoprostolo < o = 200 mcg per via vaginale ogni 4 ore^(Perrit, 2013).

Una review sistematica del 2009 che ha analizzato studi eseguiti sull'induzione con misoprostolo in donne con pregresso taglio cesareo e MEF del secondo trimestre ha calcolato che il rischio di rottura uterina in caso di pregresso taglio cesareo era dello 0.28% versus lo 0.04% in donne con MEF alla stessa epoca gestazionale ma senza pregresso taglio cesareo: si erano verificate solo 2 rotture uterina tra le 722 donne con pregresso taglio cesareo e solo una rottura d'utero tra 2834 donne senza pregresso taglio cesareo^(Berghella, 2009).

Progresso TC

In Italia più di una gravidanza su tre esita in taglio cesareo. È inevitabile che quanto più alto è il taglio il tasso di tagli cesarei primari tanto più si porrà il problema della modalità del parto in gravidanza successive.

Implicazioni materno-fetali

- Rottura d'utero
- Emorragia
- Isterectomia
- Asfissia e/o morte fetale
- Morte materna

La complicanza più grave in caso di travaglio di parto in donna precesarizzata è la rottura d'utero. Un recente studio del *National Vital Statistics Reports* riporta dati sulla morbilità materna rilevati su 3.548.525 nascite negli Stati Uniti nel 2013 in relazione alla modalità del parto e pregresso taglio cesareo¹⁰⁰. Lo studio rappresenta la più ampia e recente casistica volta a valutare le conseguenze materne in caso di taglio cesareo ripetuto.

Donne con parto vaginale dopo pregresso TC rispetto al taglio cesareo ripetuto senza travaglio presentano un minore tasso di trasfusioni, isterectomie d'urgenza, ricoveri in terapia intensiva, e tasso di rottura di utero (43.8 per 100,000 *versus* 65,6). Viceversa in caso d'insuccesso di parto vaginale le complicanze considerate sono maggiori rispetto a donne sottoposte a taglio cesareo senza travaglio. Sebbene l'evento sia comunque raro il tasso di rottura d'utero è risultato sette volte maggiore delle donne sottoposte a taglio cesareo ripetuto. Limite dello studio è che i codici IC-D9-CM non consentono di distinguere tra la rottura d'utero e la meno grave deiscenza di cicatrice uterina.

In Norvegia sono stati studiati i casi di rottura di utero registrati in 40 anni su un campione di 1.441.712 nascite¹⁰¹. L'incidenza complessiva di rottura d'utero è stata del 2,5/10.000 di cui 0,5/10.000 in uteri privi di cicatrici e 37/10.000 in donne con precedenti interventi sull'utero. Si è registrato un incremento dal 14/10.000, nella seconda decade considerata, rispetto a 66/10.000 nella quarta decade. Un'unica morte materna registrata nella prima decade. L'incidenza di rottura d'utero, seppure rara in assoluto, è aumentata nel corso degli anni sia in uteri senza precedenti cicatrici, attribuibile in parte all'aumento dell'uso dell'ossitocina in travaglio e induzione al travaglio, e in caso di uteri con pregresse cicatrici in particolare in relazione al tipo di induzione. Minore incidenza in caso di scollamento delle membrane e uso del catetere rispetto all'induzione medica. La rottura d'utero, nell'ultima decade considerata, è esitata in un numero statisticamente significativo minore di isterectomie e di morti fetali intrapartum rispetto alle precedenti.

Le morti fetali durante il travaglio in donne precesarizzate riportato da un'analisi del *Morbidity and Stillbirth and Infant Survey of Birth* parti riferito al periodo 1985-1998 sono state 17/35854 in seguito a 124/35854 rotture di utero. Sebbene il numero di rotture di utero fosse comparabile nei diversi punti nascita il rischio di morte fetale è risultato maggiore in punti nascita con meno di 3000 nascite/anno (RR 3.6, 95% CI 1.1 - 14.3), riferibile alla disponibilità di risorse umane e strutturali dedicate alle emergenze ostetriche. Il rischio di rottura d'utero è risultato minore in donne con un precedente parto vaginale¹⁰².

La morte perinatale nei casi di tentativo di parto vaginale dopo TC è un evento raro, con un rischio aggiuntivo di 2-3/10.000 rispetto ad un taglio cesareo elettivo, comparabile al rischio di morte perinatale di una nullipara (Smith, 2004),^{103,104}.

Il parto vaginale in donne precesarizzate rappresenta un'opzione, che può essere offerta a tutte le donne in assenza di controindicazioni specifiche¹⁰⁵. L'insorgenza di travaglio spontaneo in donne precesarizzate prima delle 39 settimane è risultata del 25% (1 su 4) in donne con travaglio spontaneo pretermine in una precedente gravidanza; 15% (1 su 7) per donne con un precedente parto

pretermine programmato (induzione o taglio cesareo pretravaglio e 6% (1 su 17) tra quelle con pregresso taglio cesareo programmato a termine^(Roberts 2014).

L'induzione del travaglio presenta un maggior rischio di rottura d'utero rispetto a un travaglio ad insorgenza spontanea. Le possibilità di successo sono migliori in donne che abbiano già avuto un parto vaginale^(Smith 2004).

La selezione delle donne mediante accurata valutazione anamnestica e clinica al momento del *counselling* che valuti la storia ostetrica passata e dell'attuale gravidanza, le indicazioni e gli esiti del precedente TC al fine di individuare eventuali controindicazioni al parto vaginale, la programmazione della modalità e la sede del parto prevedendo l'eventualità di TC d'emergenza in caso di rottura d'utero contribuisce alla riduzione del rischio per la madre e il neonato^(Smith 2004, Roberts 2014).

L'utilità della misurazione ecografica del segmento uterino inferiore quale condizione permettente il travaglio di parto non è confermata da evidenze della letteratura¹⁰⁶.

Nel 2013 una metanalisi Cochrane ha valutato i benefici e i potenziali rischi dei diversi metodi di induzione in donne già cesarizzate¹⁰⁷. Solo due studi (per un totale di 80 donne) presentavano i criteri di inclusione, Uno studio del 1993 confrontava l'uso delle prostaglandine versus ossitocina e l'altro del 1998 misoprostolo e ossitocina, interrotto per la rottura di utero in 2/17 donne in trattamento con misoprostolo. I dati non sono sufficienti per fornire evidenze sul metodo ottimale per l'induzione nei pregressi cesarei.

Nel 2014 lo stesso autore ha riproposto una metanalisi su taglio cesareo programmato versus induzione in donne con pregresso TC giungendo ad analoghe conclusioni: i dati disponibili sono per lo più relativi a studi di coorte e pertanto da valutare con cautela¹⁰⁸.

Molto illuminante sulla confusione e sul bias esistente rispetto all'ITP in donne con pregresso TC sono 2 studi di coorte molto recenti dai quali appare evidente un aumentato rischio di rottura d'utero nei casi di induzione^{109,110}. Completamente opposti appaiono invece i risultati relativi al tasso di parto vaginale. Dallo studio di Palatnik e Grobman^(Palatnik 2015) risulta esserci un tasso maggiore di parti vaginali nei casi di induzione rispetto ai casi di attesa mentre esattamente il contrario risulta dallo studio di Lappen e coll^(Lappen 2015).

Il misoprostolo introdotto per l'induzione al travaglio di parto con nota AIFA del 27 ottobre 2014 prevede tra i criteri di esclusione la pregressa isterotomia.

L'uso delle prostaglandine e/o dell'ossitocina dovrà essere valutato insieme alla donna in relazione al rischio-beneficio. È ritenuto da preferirsi l'uso dell'ossitocina in presenza di condizioni locali favorevoli^{(Hill 2012),111,112}.

Nei casi con IB sfavorevole la maturazione cervicale con catetere transcervicale seguita dalla somministrazione di ossitocina quando necessaria rappresenta una delle possibili opzioni^(Hille 2012, Sananes 2014).

Disordini Ipertensivi

Clinicamente si devono considerare due gruppi di patologie ipertensive complicanti la gravidanza: le forme preesistenti l'inizio della gestazione e le forme indotte dalla gravidanza, di cui fa parte la preeclampsia. L'Associazione Italiana Preeclampsia (AIPE) ha stilato, nel 2013, le nuove linee guida riguardanti la gestione dei disturbi ipertensivi in gravidanza ed una nuova classificazione¹¹³.

Esito materno e neonatale

- I disordini ipertensivi in gravidanza sono associati ad un aumentato rischio materno di abruptio placentae, insufficienza renale acuta, CID, edema polmonare, distacco di retina, emorragia intracranica e morte materna.(LE II-2)
- La preeclampsia è associata ad un aumentato rischio di rischio di ritardo di crescita intrauterino, morte endouterina fetale, parto pretermine, tracciato cardiocografico non rassicurante in travaglio, punteggi Apgar bassi e necessità di ricovero del neonato in terapia intensiva neonatale. Tale rischio è maggiore nei casi di preeclampsia severa rispetto ai casi di preeclampsia lieve e di ipertensione cronica.(LE II-2)

La preeclampsia rappresenta una delle principali cause di mortalità e morbilità neonatale, oltre a rappresentare un serio rischio anche per la madre. Uno studio di coorte retrospettivo su 255 casi di disordini ipertensivi in gravidanza ha mostrato un'aumentata incidenza di abruptio placentae (7.5%), insufficienza renale acuta (2.35%), CID (2.35%), edema polmonare (0.78%), distacco di retina (0.78%), emorragia intracranica (1.17%) e morte materna (1.17%). Inoltre tale studio ha evidenziato che le gravidanze complicate da preeclampsia severa hanno un rischio maggiore rispetto alle gravidanze con preeclampsia lieve o ipertensione cronica di IUGR ($p=0.032$), tachicardia fetale ($p=0.048$), punteggio Apgar < 7 a 1 minuto (0.002) ed a 5 minuti (0.006), morte endouterina fetale (0.002) e ricovero in TIN (0.014)¹¹⁴. Uno studio pubblicato nel 2007 ha confrontato l'outcome neonatale tra 1064 donne con disordini ipertensivi e 3229 donne normotesi, confermando che le donne con disordini ipertensivi che partoriscono tra le 35 e le 37 settimane di gestazione hanno un maggiore rischio di neonati con SGA, con ricovero in TIN e una maggiore durata del ricovero in TIN rispetto alle gravide normotesi¹¹⁵.

In uno studio su 355 casi di preeclampsia severa ad esordio precoce (prima delle 34 settimane), l'induzione del travaglio di parto e il travaglio spontaneo si sono dimostrati associati alla nascita di bambini con peso maggiore e ad un'epoca gestazionale maggiore rispetto al taglio cesareo preventivo ($p<0.001$). Inoltre nei bambini esposti al travaglio di parto si è riscontrato un minore tasso ricovero in TIN (RR=0.4, 95% CI 0.27-0.58), di malattia delle membrane ialine (RR=0.26, 95% CI 0.11-0.59) e di sepsi (RR=0.56, 95% CI 0.33-0.93)¹¹⁶. Anche uno studio successivo ha confermato che le complicanze polmonari nella madre e nel neonato sono maggiori in caso di taglio cesareo immediato dopo diagnosi di preeclampsia severa¹¹⁷. Nei nati con basso peso alla nascita (750-1500g) l'induzione del travaglio di parto non si è mostrata associata ad una maggiore incidenza di esiti neonatali avversi rispetto al taglio cesareo preventivo e con una percentuale di parto vaginale del 34%¹¹⁸. Nel 2008 uno studio di coorte retrospettivo ha confrontato 491 pazienti con preeclampsia severa ad esordio precoce (24-34 settimane di gestazione). L'induzione del travaglio di parto è stata utilizzata in 282 donne; i tassi di successo per il parto vaginale sono stati del 6,7% a 24-28 settimane di gestazione, del 47.5% a 28-32 settimane e del 68.8% a 32-34 settimane, con un tasso di successo complessivo del 53.5%. Gli esiti neonatali non sono stati peggiori nel gruppo con induzione del travaglio, anche il successo di tale metodo è risultato legato soprattutto all'epoca gestazionale¹¹⁹. Uno studio randomizzato controllato effettuato nei Paesi Bassi tra il 2005 e il 2008 su 756 donne con ipertensione gestazionale o preeclampsia lieve (HYPITAT Study) ha mostrato che l'induzione del travaglio di parto a 37 settimane di gestazione rispetto alla condotta di attesa è associato ad un minore tasso di complicanze materne (RR 0.71, 95% CI 0.59-0.86) senza aumentare il tasso di tagli cesarei (RR 0.75, 95% CI 0.55-1.04) e le complicanze neonatali. Nel gruppo con induzione del parto la percentuale di donne con parto vaginale

spontaneo è stata del 72%, con una percentuale del 13% di parto vaginale operativo. Tale studio non presenta dati significativi per valutare la migliore condotta per i casi di ipertensione gestazionale e preeclampsia lieve a 34-37 settimane di gestazione¹²⁰. Nel 2011 è stato pubblicato il protocollo di studio HYPITAT-II per il confronto tra l'induzione del travaglio di parto e il management di attesa nelle gravidanze con ipertensione gestazionale e preeclampsia lieve tra le 34 e le 37 settimane di gestazione¹²¹. Nel 2015 è stato pubblicato un RCT (HYPITAT-II) sul confronto tra l'induzione o il taglio cesareo immediati (entro 24 ore dalla diagnosi) in gravidanze complicate da ipertensione gestazionale non severa, ipertensione pregestazionale richiedente un aumento della terapia e preeclampsia lieve tra le 34 e le 37 settimane di gestazione. I risultati mostrano che l'induzione immediata determina una riduzione statisticamente non significativa del rischio di esiti materni avversi come TEP, edema polmonare, eclampsia, sindrome HELLP, distacco di placenta e morte materna (RR= 0.36, 95% CI 0.12-1.11; p=0.069) mentre determina un aumento significativo del rischio di RDS neonatale (RR 3.3, 95% CI 1.4-8.2; p=0.005)¹²².

Restrizione della Crescita Fetale (FGR) / SGA

Adottando la definizione del RCOG del 2013, la restrizione della crescita fetale implica una patologica restrizione del potenziale di crescita genetico fetale. L'**SGA** è definito come un peso fetale stimato (EFW) o circonferenza addominale (AC) inferiore al 10° centile e l'**SGA** severo una EFW o AC inferiore al 3° centile. La FGR non è un sinonimo di SGA; alcuni, ma non tutti i feti/neonati FGR sono anche SGA mentre il 50-70% degli SGA sono costituzionalmente piccoli, ma con una crescita fetale appropriata per dimensioni materne ed etnicità. Un'alta probabilità che FGR e SGA coincidano occorre in casi di SGA severo¹²³. I feti con FGR hanno un aumentato rischio di morte endouterina, mortalità e morbilità neonatali¹²⁴. E' ben noto che le cause della FGR possono essere varie da quelle materne (disordini ipertensivi, malattie autoimmuni, ecc) a quelle fetali (genetiche, malformative, ecc) a quelle placentari da insufficiente perfusione placentare (insufficienza placentare) ed è in particolare in quest'ultimo caso che emerge la necessità di anticipare i tempi del parto.

Negli ultimi tempi è notevolmente aumentata la possibilità di inquadrare correttamente i feti FGR/SGA grazie alla velocimetria Doppler dei distretti fetali che ha consentito di valutare le condizioni fisiopatologiche del feto e quindi sulla base di esse prendere in considerazione condotte cliniche relative a timing e modalità del parto e, quindi, anche di induzione farmacologica del travaglio di parto.

Uno studio del 1999 ha mostrato che, rispetto ai nati con peso adeguato all'epoca gestazionale, i nati piccoli per l'epoca gestazionale (SGA) a termine hanno un rischio maggiore di natimortalità (OR 8.02; 95% CI 6.57, 9.80) e di morte neonatale (OR 7.57; 95% CI 6.39, 8.96). Tra i nati post-termine gli OR sono 10.56 (95% CI 6.95, 16.05) per la natimortalità e 5.00 (95% CI 3.04, 8.22) la morte neonatale.

Escludendo dall'analisi le malformazioni congenite il rischio di morte neonatale diminuisce considerevolmente¹²⁵. Per quanto riguarda il timing del parto, le linee guida RCOG 2013 raccomandano nei casi di SGA prima delle 32 settimane con AREDV in arteria ombelicale l'espletamento del parto prima delle 32 settimane. Nei casi di SGA identificati dopo la 32a settimana di gestazione con alterato Doppler dell'arteria ombelicale il parto dovrebbe essere offerto entro la 37^a settimana od a 37 settimane con Doppler dell'arteria ombelicale normale.

Circa le modalità del parto, le stesse linee guida del RCOG 2013 raccomandano il parto mediante taglio cesareo nei feti SGA con fase diastolica assente o reverse (AREDV) in arteria ombelicale; inoltre nei feti SGA con Doppler normale nell'arteria ombelicale o con anormale PI ma conservazione della velocità di fine diastole l'induzione del travaglio può essere offerta, ma il tasso di tagli cesarei di emergenza è aumentato ed è raccomandato il monitoraggio CTG continuo sin dall'inizio delle contrazioni.

Secondo i dati di un trial randomizzato su 650 gravidanze singole con FGR dopo le 36 settimane di gestazione, l'induzione del travaglio di parto non influenza l'outcome neonatale ed la percentuale di tagli cesarei e di parti vaginali operativi rispetto ad una condotta di attesa. Tale studio ha evidenziato che la percentuale di nati con peso al di sotto del 3° centile è stata maggiore nel gruppo di attesa (31%) rispetto al gruppo di intervento (12.5%), suggerendo che la continuazione della gravidanza in

presenza di FGR oltre la 37^a settimana non migliorava, comunque, l'andamento della crescita del feto¹²⁶. Nel 2014 con i dati della coorte del trial DIGITAT sono stati analizzati i fattori associati ad un migliore outcome nei feti con FGR a termine con induzione del travaglio. Tra i fattori presi in considerazione, solo un alto BMI pregestazionale è risultato associato ad un outcome migliore nel caso di induzione del travaglio di parto¹²⁷. Al contrario uno studio prospettico del 2013 su 2378 gravidanze con FGR ha mostrato che un'induzione precoce del travaglio di parto a 37-39 settimane di gestazione è associata ad un'aumentata incidenza di taglio cesareo, un'aumentata percentuale di nati con peso inferiore al 1° centile, con un maggiore rischio di iperbilirubinemia ed ipoglicemia neonatali (OR= 1.75, 95% CI 1.21-2.53 e OR=2.38, 95% CI 1.56-3.62 rispettivamente)¹²⁸. Un RCT multicentrico nel 2004 ha valutato 566 feti con FGR tra le 24 e le 36 settimane di gestazione dividendoli in un gruppo di intervento (parto entro 48 ore, nella maggior parte dei casi con taglio cesareo) ed un gruppo di attesa. La percentuale di feti a cui è stata effettuata la profilassi di Liggins è stata simile nei due gruppi. I risultati dell'analisi hanno mostrato che la percentuale di morti neonatali e di neonati con disabilità gravi a 2 anni è stata simile nei due gruppi (19% vs 16%, OR= 1.1, 95% CI 0.7-1.8). La differenza più evidente è emersa per l'incidenza di disabilità a 2 anni nei gruppi con epoca gestazionale inferiore a 31 settimane (13% nel gruppo di intervento vs 5% nel gruppo di attesa), in particolar modo per quanto riguarda l'incidenza di paralisi cerebrale e quoziente di sviluppo di Griffiths < 70¹²⁹. Anche nella successiva analisi della popolazione in studio a 6-13 anni non è stata riscontrata alcuna differenza nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di attesa¹³⁰. Un bias fondamentale degli studi riportati è che i feti non sono stati stratificati sulla base delle caratteristiche Doppler dei vari distretti materni, fetali e feto-placentari.

Colestasi Gravidica

La colestasi gravidica è un disordine specifico della gravidanza caratterizzato da prurito generalizzato con aumento del livello sierico di acidi biliari e/o aumento del livello di transaminasi epatiche (aspartato aminotransferasi, AST, e alanina aminotransferasi, ALT). L'incidenza della colestasi gravidica varia tra le varie popolazioni; in Europa l'incidenza varia dallo 0.1% al 1.5%. La più alta incidenza nel mondo è riportata in Cile e Bolivia (9-15%), in particolare nella popolazione degli Indiani Aruncani (27%)¹³¹. I valori di acidi biliari e transaminasi subiscono un rapido decremento subito dopo il parto con risoluzione della sintomatologia nei mesi successivi.

Outcome materno e fetale

- La colestasi gravidica è associata ad un aumento del rischio di diabete gestazionale e preeclampsia. (LE II-2)
- La colestasi gravidica è associata ad un aumento del rischio di parto pretermine tra 32+0 e 36+6 settimane di gestazione.(LE II-2)

Nel 2013 un studio di coorte su 1.213.668 gravidanze singole ha analizzato gli esiti materni e fetali delle gravidanze complicate da colestasi gravidica¹³². La colestasi gravidica è stata diagnosticata nello 0.5% delle gravidanze (5477) ed in tali casi è stato osservato un aumento dell'incidenza di diabete gestazionale (aOR 2.81, 95% CI 2.32–3.41), preeclampsia (aOR 2.62, 95% CI 2.32–2.78) e parto pretermine moderato, da 32+0 a 36+6 settimane di gestazione (aOR 3.30, 95% CI 3.00–3.63). La mortalità perinatale non è risultata aumentata nei casi di colestasi gravidica rispetto alla popolazione generale (aOR 0.92, 95% CI 0.52–1.62).

In una Cochrane Review del 2013¹³³ sul management delle gravidanze complicate da colestasi gravidica è stato analizzato un unico RCT in cui non è stata osservata alcuna differenza nell'incidenza di taglio cesareo, aspirazione di meconio e ricovero neonatale in terapia intensiva tra il gruppo con early term delivery ed il gruppo con management di attesa¹³⁴.

Browsers e coll nel 2015 dimostravano che è essenziale distinguere tra casi di Colestasi gravidica lieve, moderata e severa a seconda dei livelli di acidi biliari circolanti. I casi di colestasi intraepatica severa sono risultati significativamente associati con un numero maggiore di esiti avversi della gravidanza¹³⁵.

Nel 2015, in uno studio retrospettivo di coorte californiano, tra 1,604,386 gravidanze singole analizzate, 5545 (incidenza 0,35%) risultavano complicate da colestasi gravidica¹³⁶. 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 da 36 settimane.

Oligoamnios - Polidramnios

La regolazione del liquido amniotico dipende dall'interazione di numerosi componenti come il sistema respiratorio e cardiovascolare fetale, il bilancio idrico, il tratto urinario e gastrointestinale, la cute, il sistema nervoso, la placenta ed infine anche da fattori di origine materna. Alterazioni della quantità del liquido amniotico sono spesso associate a mortalità perinatale od a severe comorbidity fetali, come la presenza di malformazioni (agenesia renale nell'oligoidrarnnios, atresia duodenale, anomalie del sistema nervoso, ernia diaframmatica, idrope fetale, tumori fetali con malformazioni arterovenose nel polidramnios) o un peso alla nascita anomalo (IUGR in caso di oligoamnios, macrosomia fetale in caso di polidramnios). Esiste una relazione documentata in letteratura tra il volume di liquido amniotico (AFV) e l'outcome perinatale, tanto che la misura dell'AFV rientra nei parametri del profilo biofisico. Il volume di liquido amniotico può essere calcolato con l'amnioticifluidindex (AFI) o con la misurazione della tasca massima di liquido amniotico. Per oligoamnios si intende la presenza di una tasca massima di liquido amniotico < 3 cm o un AFI < 5 cm, mentre per polidramnios si intende la presenza di una tasca massima di liquido amniotico > 8 cm o un AFI > 24 cm^{137, 138}.

Outcome materno e neonatale

Nel 2010 uno studio caso-controllo su 2597 gravidanze con AFI normale, 73 con polidramnios e 72 con oligoamnios ha dimostrato che l'oligoamnios è associato alla presenza di rottura prematura delle

membrane amniocoriali (PROM) e al parto pretermine mentre il polidramnios 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 polidramnios 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'oligoamnios è associato a IUGR, ricovero neonatale in terapia intensiva e alla sindrome da distress respiratorio neonatale¹³⁹. Nello stesso anno uno studio su 314 gravidanze complicate da diabete pregestazionale ha mostrato che le gravidanze con polidramnios non sono associate ad un aumentato rischio di complicanze perinatali, ad eccezione del parto pretermine¹⁴⁰. Inoltre nel 2014 Ashwal E e coll. hanno dimostrato che l'oligoamnios isolato è più frequente nelle nullipare e si associa ad un aumentato rischio di induzione del parto, parto vaginale operativo, taglio cesareo, tracciato cardiocografico non rassicurante e ad un aumentato rischio di outcome neonatale avverso, anche se tale rischio si annulla se vengono eliminati fattori confondenti come la nulliparità e l'induzione del parto¹⁴¹. 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 controllo¹⁴². 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 polidramnios rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo per embolia di liquido amniotico (aOR 3.0, 95% CI 1.2-7.3)¹⁴³.

Diabete

Se per la diagnosi di diabete pregestazionale sono utilizzati criteri universalmente accettati, attualmente non esiste un consenso unanime sui criteri per diagnosticare il diabete gestazionale (GDM), inteso come disordine metabolico caratterizzato da una ridotta tolleranza al glucosio che compare per la prima volta in gravidanza e che scompare nei mesi successivi al parto. Nel 2008 uno studio prospettico osservazionale su 25505 donne gravide non diabetiche ha correlato gli outcome materni e neonatali con i livelli di glucosio tra le 24 e le 32 settimane di amenorrea¹⁴⁴. 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 da 75g da 2 ore tra le 24 e le 28 settimane di amenorrea. I nuovi 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 precedenti¹⁴⁵.

Nel 2011 il Ministero della Salute ha recepito le i criteri per la diagnosi di GDM della IADSPG raccomandando tale screening tra le 16-18 settimane e tra le 24-28 settimane in base ai fattori di rischio della paziente¹⁴⁶. Mancando dei criteri universalmente accettati per la diagnosi di GDM risulta difficile stimare la sua prevalenza. Applicando i valori soglia della IADSPG, il 17,8% della coorte dello studio HAPO avrebbe ricevuto diagnosi di GDM. L'Atlantic Diabetes In Pregnancy (DIP) Study effettuando uno screening per il GDM in 5500 donne secondo i criteri della IADSPG ha riscontrato un'incidenza del 12,4% di GDM¹⁴⁷.

Outcome materno e neonatale

- Il diabete pregestazionale, è associato ad un aumento del rischio di malformazioni congenite, in particolare difetti cardiaci, del tubo neurale e del tratto urinario. (Livello evidenza II-1)
- Il diabete pregestazionale è associato ad un aumentato rischio di parto pretermine, di taglio cesareo e di preeclampsia. (Livello di evidenza II-2)

- Il diabete pregestazionale è associato ad un aumento di mortalità perinatale, macrosomia fetale, distocia di spalla, ricovero in terapia intensiva neonatale. (Livello di evidenza II-2)
- Il diabete pregestazionale è associato ad un aumento del rischio di polidramnios, ipoglicemia ed ipocalcemia neonatali, cardiomiopatia ipertrofica e sindrome da distress respiratorio neonatale. (Livello di evidenza III)
- Il diabete gestazionale è associato ad un moderato aumento del rischio di macrosomia, preeclampsia e taglio cesareo. (Livello di evidenza II-1)

Una metanalisi del 2010 ha evidenziato un aumento del rischio di malformazioni cardiache congenite nelle gravidanze complicate da diabete insulino-dipendente rispetto alla popolazione generale¹⁴⁸. In particolare rispetto alla popolazione non-diabetica esiste un rischio aumentato di patologie del conotrunko come la persistenza del tronco arterioso (OR 4.72, 95% CI 2.21-10.08) e la trasposizione completa dei grossi vasi (OR 2.85, 95% CI 1.92-4.23), di ventricolo singolo (OR 18.24, 95% CI 7.13-46.63) e di eterotassia viscerale (OR 6.22, 95% CI 2.17-17.86). Nel 2004 uno studio di coorte retrospettivo su 413219 gravidanze ha mostrato nel gruppo di gravide con diabete pregestazionale (2069, 0.5%) un aumento del rischio di difetti del tratto urinario (OR 2.6, 95% CI 1.4-4.9) e del tubo neurale (OR 2.5, 95% CI 0.9-6.8)¹⁴⁹. Secondo uno studio multicentrico del 2004 effettuato nei Paesi Bassi le donne con diabete mellito tipo 1 hanno un maggiore rischio di parto pretermine (RR 4.5, 95% CI 3.8-5.3), di taglio cesareo (RR 3.7, 95% CI 3.2-4.2) e di preeclampsia (RR 12.1, 95% CI 9.0-16.1) rispetto alla popolazione generale¹⁵⁰. Un dato sovrapponibile è stato presentato nel Regno Unito nel 2005; secondo lo studio CEMACH infatti, il rischio di parto pretermine nelle donne con diabete pregestazionale rispetto alla popolazione generale è aumentato di circa cinque volte (RR 4.8)¹⁵¹. Per quanto riguarda l'outcome perinatale e neonatale, il diabete aumenta il rischio di mortalità perinatale (RR 3.5, 95% CI 1.8 to 6.7), di macrosomia (RR 4.5, 95% CI 4.0-5.1), di distocia di spalla (RR 2.6), paralisi di Erb (RR 11), Apgar < 7 a 5 minuti (RR 3.4) e ricovero in terapia intensiva neonatale (RR 5.6). Il diabete pregestazionale in molti studi osservazionali è stato anche associato ad un aumentato rischio di polidramnios, ipoglicemia ed ipocalcemia neonatali, cardiomiopatia ipertrofica e alla sindrome da distress respiratorio¹⁵². Nel 2012 una review sistematica ha analizzato il rischio di outcome avversi nelle gravidanze complicate da diabete gestazionale in base ai criteri della WHO e della IADSPG¹⁵³. È emerso da tale studio un aumento del rischio di macrosomia (RR 1.81, 95% CI 1.47-2.22), large for gestational age, LGA (RR 1.53; 95% CI 1.39-1.69), mortalità perinatale (RR 1.55, 95% CI 0.88-2.73), preeclampsia (RR 1.69, 95% CI 1.31-2.18) e taglio cesareo (RR 1.37, 95% CI 1.24-1.51) utilizzando i criteri della WHO, mentre per i pochi dati a disposizione per lo screening con i criteri IADSPG è stato osservato un aumento del rischio di large for gestational age (RR 1.73, 95% CI 1.28-2.35), preeclampsia (RR 1.73, 95% CI 1.28-2.35) e taglio cesareo (RR 1.23, 95% CI 1.01-1.51). Il rischio di tali complicanze è legato al grado di compenso glicemico della paziente durante la gravidanza.

Nel 2001 una Cochrane Review sul parto elettivo nelle donne diabetiche ha analizzato un singolo RCT che ha paragonato l'induzione attiva del travaglio di parto a partire dalle 38 settimane complete in 200 donne con diabete gestazionale e pregestazionale in trattamento insulinico rispetto ad una condotta di attesa fino alle 42 settimane di amenorrea¹⁵⁴. I risultati hanno mostrato come l'induzione elettiva del travaglio ha determinato una riduzione dell'incidenza di macrosomia (RR 0.56, 95% CI 0.32-0.98) e di LGA (RR 0.43, 95% CI 0.22-0.87). Inoltre è stato osservato un maggior numero di casi con distocia di spalla nel gruppo di attesa, anche se tale differenza non è risultata statisticamente significativa. Secondo le NICE guidelines del 2015 nelle 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 gestazione. Alle donne con diabete gestazionale che non hanno partorito entro 40⁺⁶ settimane andrebbe offerto il parto elettivo mediante induzione o TC se indicato¹⁵⁵. Uno studio caso-controllo su 96964 gravide con GDM sottoposte a ITP ha mostrato che il timing ottimale per ridurre il rischio di complicanze neonatali, taglio cesareo e macrosomia risulta essere tra le 39 e le 40 settimane di gestazione¹⁵⁶.

Secondo l'ACOG le gravide con diabete pregestazionale ben compensato l'induzione di travaglio di parto è indicata a partire dalle 39 settimane di amenorrea ed entro la data presunta del parto (40 settimane), mentre nel caso di un GDM ben controllato non è raccomandata l'induzione del travaglio di

parto prima del termine della gravidanza. Infine la stessa organizzazione raccomanda il taglio cesareo elettivo nelle gravidanze con diabete gestazionale o pregestazionale e con un peso fetale presunto >4500g^{157,158}.

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 4000g¹⁵⁹, 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 fetale¹⁶⁰. Nel 2008 uno studio su 290610 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 3750g, inferiore rispetto a quello dei Paesi sviluppati, suggerendo pertanto la necessità di cut-off specifici per ogni nazione per la definizione di macrosomia fetale¹⁶¹. La macrosomia fetale ha un'incidenza 10 volte superiore nelle gravidanze complicate da diabete¹⁶². 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 (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 weeks (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)^{163,164,165}.

Outcome materno e neonatale

- Un peso alla nascita superiore a 4500g determina un aumentato rischio di natimortalità e di mortalità neonatale precoce. (Livello di evidenza II-2)
- Un peso alla nascita superiore a 5000g determina un aumentato rischio di natimortalità, mortalità neonatale precoce e tardiva e di mortalità postnatale. (Livello di evidenza II-2)
- Un peso alla nascita superiore a 4500g è 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. (Livello di evidenza II-2)

Nel 2003 uno studio retrospettivo effettuato nel Regno Unito su 350311 gravidanze singole di cui 36452 gravidanze con peso neonatale alla nascita >4000g 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 <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)^(Jolly 2003).

Uno studio retrospettivo di coorte in Australia nel 2009 ha dimostrato che le gravidanze complicate da peso alla nascita >4500g 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)^(Qu 2009).

Infine nel 2008 negli Stati Uniti è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo su 5983409 gravidanze singole di cui 107511 (1.8%) con peso alla nascita tra 4500-4999g e 11018 (0.2%) con peso alla nascita >5000g 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 4500-4999g 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 5000g 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 4500-4999g e >5000g 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 4500-4999g e >5000g 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 <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 1.3-1.7 e OR 2.1, 95% CI 1.5-2.9)^(Zhang 2008).

Una Cochrane Review del 1998 aggiornata nel 2011 sull'induzione del travaglio di parto nelle donne non diabetiche con sospetta macrosomia¹⁶⁶, ha analizzato tre trial clinici con un totale di 372 pazienti. E' stato paragonato l'esito della gravidanza (tasso di taglio cesareo, distocia di spalla, danno al plesso brachiale, frattura clavicolare e per un solo studio l'emorragia intracranica) nelle donne con induzione del travaglio di parto rispetto alle donne a cui è stato applicato un management di attesa. Il valore di peso fetale stimato utilizzato per l'induzione è stato 4000-4500g per un trial¹⁶⁷, 4000-4750g per il secondo trial¹⁶⁸ e un percentile di peso superiore al 97° per il terzo trial¹⁶⁹. Rispetto al management di attesa, l'induzione del travaglio di parto per la macrosomia fetale non ha mostrato una riduzione del rischio di taglio cesareo (RR 0.96, 95% CI 0.67-1.38), di parto strumentale (RR 1.02, 95% CI 0.60-1.74) e di distocia di spalla (RR 1.06, 95% CI 0.44-2.56). Ove è stata eseguita un'ecografia intracranica è stato riscontrata una proporzione simile di neonati con emorragia intracranica nel gruppo di intervento ed in quello di controllo^(Kean LH 2000). Nessuno degli studi ha riportato il numero di lacerazioni perineali di terzo e quarto grado e l'incidenza di asfissia fetale, ricovero in terapia intensiva neonatale, crisi convulsive neonatale o mortalità perinatale.

Nel 2015 Boulvain e coll. hanno pubblicato i dati di uno studio multicentrico randomizzato controllato europeo di induzione tra 37⁺⁰ e 38⁺⁶ settimane Vs. attesa nei casi di LGA ed hanno riscontrato una riduzione nell'incidenza di distocia di spalle e di alcune sue complicanze minori nel gruppo indotto (1,9% nel gruppo indotto vs. 6,1%). Sia nel gruppo indotto che in quello d'attesa non sono stati riscontrati casi di lesioni del plesso brachiale, emorragia intracranica o di morte perinatale. Non sono stati riscontrate differenze nei tassi di TC e di morbilità neonatale¹⁷⁰.

Nel 2007 l'AOGOI ha pubblicato le linee guida sulla macrosomia fetale asserendo che l'induzione del parto per pesi stimati superiori a 4000 grammi non è raccomandata e che il parto cesareo elettivo può essere una strategia ragionevole per le gravide diabetiche con peso fetale stimato >4250 grammi¹⁷¹.

GRAVIDANZA GEMELLARE

La gravidanza gemellare rappresenta un'anomalia del concepimento caratterizzata da un alterato processo di fusione dei gameti, con lo sviluppo contemporaneo di due o più feti. Storicamente l'incidenza delle gravidanze bigemine è dell'1-2%, con un rapporto rispetto alle gravidanze singole di 1:80; tale rapporto sale a 1:6400 per le gravidanze trigemine. Negli ultimi anni l'incidenza delle gravidanze gemellari è aumentata notevolmente, in proporzione con la diffusione delle tecniche di fecondazione assistita, la quale è associata ad un rischio 20 volte maggiore di gravidanza bigemina e 400 volte maggiore di gravidanze con più di due feti¹⁷².

Outcome materno e neonatale

- La gravidanza gemellare è associata ad un aumentato rischio di mortalità perinatale, parto pretermine, PROM, placenta previa, distacco di placenta disturbi ipertensivi della gravidanza e diabete gestazionale rispetto alle gravidanze singole. (Livello di evidenza II-2)

- La gravidanza bigemina dopo fecondazione in vitro o induzione dell'ovulazione comportano un aumentato rischio di complicanze materne e di esiti sfavorevoli rispetto alle gravidanze bigemine spontanee. (Livello di evidenza II-2)

La gravidanza gemellare comporta un rischio 3 volte maggiore di mortalità perinatale rispetto alla gravidanza singola; in particolare la mortalità è 6 volte maggiore per i feti con peso > 2500 g e nei gemelli con peso > 3000 arriva al 70%¹⁷³. Inoltre è stato evidenziato da uno studio del 2012 che tra i nati prima delle 35 settimane di gestazione, i feti delle gravidanze bigemine e trigemine hanno un rischio maggiore di leucomalacia cistica periventricolare rispetto alle gravidanze singole (RR 2.181 e 6.793, rispettivamente)¹⁷⁴. L'incidenza di ipertensione gestazionale nelle gravidanze gemellari è del 10-20% rispetto al 5-10% delle gravidanze singole ed inoltre il rischio di sindrome HELLP è quattro volte maggiore nelle gravidanze gemellari. Le gravidanze gemellari concepite con tecniche di fecondazione assistita il rischio di preeclampsia è 2 volte maggiore rispetto alle gravidanze gemellari spontanee; per quanto riguarda la corionicità, le gravidanze bicoriali hanno un rischio doppio rispetto alle gravidanze monocoriali di preeclampsia. La gravidanza gemellare comporta anche un rischio del 40% maggiore di placenta previa¹⁷⁵. Nel 2006 uno studio caso-controllo su 558 gravidanze bigemine concepite con IVF, 478 gravidanze bigemine concepite con induzione dell'ovulazione (OI) e 3694 gravidanze bigemine spontanee ha dimostrato che le gravidanze con IVF e con OI hanno un maggiore tasso di diabete gestazionale (21.9% e 13.8% rispettivamente) rispetto ai controlli (8.3%) ($p < 0.001$ per IVF e 0.005 per OI). Il tasso di ipertensione associata alla gravidanza e di PROM è stato più alto nel gruppo con IVF rispetto ai controlli (21.5% vs 9.5%, $p < 0.001$ per l'ipertensione e 10.9% vs 5.7%, $p < 0.001$ per la PROM). Inoltre le gravidanze con IVF sono associate ad una minore epoca gestazionale alla nascita rispetto ai controlli (34.62 ± 0.14 vs 35.92 ± 3.16, $p < 0.001$). Infine sia le gravidanze con IVF che con OI sono risultate associate ad un maggiore tasso di taglio cesareo rispetto ai controlli (67.9% e 57.7% vs 41.5%, $p < 0.001$)¹⁷⁶.

Per un corretto management della gravidanza gemellare è necessario una preliminare diagnosi ecografica del numero e della posizione dei feti. Per le gravidanze con più di due feti non è presente in letteratura una evidenza sufficiente a raccomandare il parto spontaneo. Per quanto riguarda le gravidanze bigemine, è necessario definire la posizione dei due feti. Una Cochrane Review del 2014 ha valutato l'induzione del travaglio di parto nelle gravidanze bigemine a 37 settimane di gestazione, concludendo che tale condotta non determina un aumentato rischio di esiti avversi materni e fetali¹⁷⁷, confermando le raccomandazioni del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), che consiglia il parto elettivo a 37 settimane di gestazione compiute per le gravidanze bigemine bicoriali (NICE, 2011). Tale review ha analizzato i dati di un RCT pubblicato nel 2012 su 235 gravidanze bigemine ha dimostrato che, rispetto al gruppo di non intervento, il parto elettivo (con induzione del parto o con taglio cesareo elettivo) a 37 settimane di gestazione comporta un minore rischio di gravi outcome neonatali avversi, come morte endouterina o perinatale, necessità di ricovero in TIN, RDS severa, enterocolite necrotizzante, sepsi o crisi epilettiche nelle prime 24 ore di vita (RR 0.39, 95% CI 0.20-0.75, $p = 0.005$) ed un minore rischio di outcome sfavorevoli a termine, come traumi alla nascita, peso alla nascita inferiore al 3° centile per l'epoca gestazionale, punteggio Apgar < 4 a 5 minuti, pH cordonale < 7.0, crisi epilettiche ed encefalopatia neonatale di grado 3 o 4 (RR 0.37, 95% CI 0.18-0.73, $p = 0.004$). Non è emersa una differenza nei due gruppi per quanto riguarda la percentuale di parto vaginale (RR 0.90, 95% CI 0.68-1.19, $p = 0.51$) e di taglio cesareo (RR 1.09, 95% CI 0.86-1.38, $p = 0.51$). Inoltre non è stata riscontrata nessuna differenza nell'incidenza di esiti materni sfavorevoli nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di attesa (RR 0.29, 95% CI 0.06-1.38, $p = 0.12$)¹⁷⁸. L'altro studio incluso nella metanalisi della Cochrane è quello di Suzuki et al. del 2000 che ha paragonato gli outcome della gravidanza tra 17 gravidanze bigemine con induzione del parto a 37 settimane di gestazione e 19 gravidanze bigemine con condotta di attesa, tutte con primo feto in presentazione cefalica. L'analisi dei dati ha mostrato che non esistono differenze statisticamente tra i due gruppi per quanto riguarda il peso alla nascita (2700 ± 330 g nel gruppo con induzione vs. 2672 ± 392 g nel gruppo di attesa). Il tasso di cesarei nel gruppo di induzione è stato del 18%, non statisticamente differente dal gruppo di

attesa (32%)¹⁷⁹. Una seconda metanalisi del 2015 ha analizzato i due studi e, prendendo in considerazione il neonatal composite outcome, ha concluso che l'induzione a 37 settimane è associata ad un minore rischio di outcome neonatale avverso severo¹⁸⁰.

Uno studio caso-controllo retrospettivo pubblicato nel 2012 ha valutato il rischio di taglio cesareo e la durata del travaglio in 100 gravidanze gemellari con induzione del travaglio di parto rispetto a 100 gravidanze singole. L'analisi dei dati ha evidenziato che l'induzione del travaglio nella gravidanza gemellare non è associata ad un aumentato rischio di taglio cesareo rispetto alla gravidanza singola (OR 1.791, 95% CI 0.509-6.333) e ad un aumentato tempo dall'induzione al parto vaginale (ore medie + DS 10.8+5.6 vs 9.6+4.8, p=0.246)¹⁸¹. Per quanto riguarda le gravidanze monocoriali biamniotiche (MCDA) nel 2006 uno studio caso-controllo su 60 gravidanze MC/DA e 218 gravidanze bicoriali biamniotiche (DCDA) ha riscontrato un tasso di taglio cesareo simile nei due gruppi 56.6 versus 53.6%, p> 0.1), una maggiore incidenza di Apgar< 7 a 5 minuti nel gruppo MCDA 12 versus 3.5%, p< 0.001, un simile incidenza di pH dell'arteria ombelicale < 7.2 20 versus 13%, p> 0.05. Inoltre lo stesso studio ha riscontrato un maggiore tasso di ricovero in TIN e di mortalità per le gravidanze MCDA in caso di taglio cesareo rispetto al parto vaginale¹⁸².

Nel 2012 su una coorte di gravidanze MCDA è stato effettuato il taglio cesareo elettivo o l'induzione del travaglio tra le 35 e le 37 settimane di gestazione ed l'outcome neonatale è risultato dipendente dall'epoca gestazionale, dal sesso dei neonati e dalla discordanza dei pesi tra i due gemelli ma non dal tipo di parto. Inoltre la stessa coorte è stata confrontata con un gruppo di gravidanze bicoriali e il tasso di taglio cesareo è risultato simile nei due gruppi (63,4 vs 61%, p=0.65)¹⁸³. Infine nel 2015 uno studio retrospettivo su 171 gravidanze MC e 838 DC ha evidenziato un tasso di taglio cesareo simile nei due gruppi (47,4 vs 45,3%, p=0.78) ed un simile outcome neonatale nei due gruppi suggerendo che il parto spontaneo debba essere offerto alle gravide bigemine indipendentemente dalla corionicità¹⁸⁴ e confermando quindi la raccomandazione del RCOG di offrire alle gravidanze bigemine monocoriali non complicate un parto vaginale programmato a 36 settimane compiute di gestazione^{185, 186}.

CONTROINDICAZIONI ALL'ITP

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

1. Pregresso cesareo con incisione longitudinale o altra isterotomia ad alto rischio
2. Precedente rottura uterina
3. Infezione da herpes genitale attiva
4. Placenta previa o vasa previa
5. Carcinoma invasivo della cervice
6. Situazione trasversa del feto
7. Qualsiasi situazione di grave compromissione delle condizioni fetali

Dove possibile, nelle pazienti 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

METODI PER L'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO

PROSTAGLANDINE

In Italia le preparazioni autorizzate dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) per l'induzione farmacologica del travaglio di parto sono quelle contenenti un derivato naturale della PGE₂, il *Dinoprostone*, presente in Italia sottoforma di dispositivo vaginale a rilascio controllato da 10mg (0,3mg/h), gel intravaginale (da 1-2mg) e gel intracervicale (da 0,5mg).

L'utilizzo del *Misoprostolo* (analogo sintetico della PGE₁) è stato recentemente autorizzato per la pre-induzione farmacologica del travaglio di parto. Nel 2014 la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA ha espresso parere favorevole all'inserimento del Misoprostolo nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della *Legge 23/12/96 n.648* con l'indicazione "induzione del travaglio di parto a termine". AIFA ha stabilito così un protocollo che ne regola l'utilizzo per via orale.

Esiste anche un'alternativa terapeutica all'utilizzo della formulazione orale: il dispositivo vaginale a rilascio controllato di Misoprostolo che ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) in Italia nel 2014 (*GU n.52 del 4-3-2014- Suppl. Ordinario n. 17*).

Modalità di somministrazione e dosaggio

L'utilizzo delle PG è il metodo di induzione più diffuso, ma dai numerosi studi degli ultimi decenni, rimangono incertezze riguardo la migliore modalità di somministrazione e l'esatto dosaggio¹⁸⁷. Diversi lavori hanno indicato un IB sfavorevole (≤ 4) come criterio per la maturazione cervicale con prostaglandine per la pre-induzione¹⁸⁸.

Dinoprostone

1) PGE₂ dispositivo vaginale a lento rilascio:

- a) Applicazione del dispositivo vaginale per 24h.
 - i) Se dopo la rimozione l'IB è invariato (≤ 4) proseguire la pre-induzione con gel vaginale.
 - ii) Se l'IB è in lieve incremento (5-6) si può proseguire la pre-induzione con gel vaginale, in assenza di attività contrattile uterina.
 - iii) Se l'IB >6 proseguire con Ossitocina (da iniziare almeno 30 minuti dopo la rimozione del dispositivo) e/o Amniorexi.
 - iv) Un'eventuale nuova applicazione del dispositivo a rilascio controllato di PGE₂ non è riportata in nessuna LG e non è raccomandato dalla stessa ditta produttrice.

2) PGE₂ gel vaginale:

- a) IB tra 5-6, somministrare dosi da 1-2mg ogni 6 ore, fino a un massimo di 4mg/24h. (Sebbene le LG NICE^(NICE Induction 2008) e la ditta produttrice raccomandino di non superare la dose massima di 4mg/24h, nella pratica clinica si può contemplare un massimo di 3 dosi da 2mg¹⁸⁹ ogni 6-8 ore).

3) PGE₂ gel intracervicale:

- a) IB molto sfavorevole (≤ 2), dosi da 0,5mg ogni 6 ore fino a un massimo di 1,5mg nelle/24 ore. Il PGE₂ gel intracervicale, ancorché efficace, non conferisce alcun vantaggio rispetto al gel vaginale ed è più invasivo motivo per cui il suo utilizzo è sempre meno frequente. L'utilizzo del gel intracervicale non è raccomandato dalle LG del NICE^(NICE Induction 2008).

Diverse review della Cochrane^{190, 191, 192} hanno ormai dimostrato l'efficacia delle PGE₂ nelle diverse formulazioni (sia gel che dispositivo a rilascio controllato) rispetto al placebo, riguardo alla probabilità di ottenere un parto entro 24h 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 (ma con il vantaggio di poterlo rimuovere) e con l'impiego di alte dosi di PGE₂ (Livello II).

In un'ampia meta-analisi¹⁹³ è stato confermato che l'impiego della PGE₂ sotto forma di dispositivo a rilascio controllato risulta sovrapponibile alle altre forme di somministrazione di PGE₂ e PGE₁ vaginale in termini di: parto vaginale entro 24 ore dall'applicazione ed incidenza di tagli cesarei. È presente infine una ridotta necessità di ricorso all'OT per l'incremento dell'attività contrattile a carico del dispositivo a rilascio controllato¹⁹⁴ (Livello I).

In lavori più recenti è stato evidenziato che l'impiego del dispositivo vaginale a rilascio controllato di PGE₂ (10mg) con IB≤4 può migliorare il tasso di parti vaginali rispetto al *Dinoprostone* gel vaginale, 2 dosi da 2mg ogni 6 ore¹⁹⁵ (Livello II) e può essere associato ad una riduzione della durata del travaglio rispetto al *Dinoprostone* gel intracervicale, 2 dosi da 0,5mg ogni 6 ore¹⁹⁶ (Livello II).

L'impiego di PGE₂ vaginali a basse dosi (<3mg gel) è consigliabile rispetto alle alte dosi (≥3mg gel o dispositivo a rilascio controllato) in quanto, a parità di efficacia, presenta una minore incidenza di tachisistolia uterina con alterazioni della frequenza cardiaca fetale (Livello I).

In una review della Cochrane del 2008¹⁹⁷, che ha comparato la pre-induzione tra gel intravaginale e gel intracervicale, è stata riportata una medesima incidenza di TC e tachisistolia con o senza alterazione della CTG ed una ridotta incidenza di parto vaginale entro 24 ore dall'induzione con l'utilizzo del gel intracervicale (Livello II).

L'utilizzo di PGE₂ in caso di rottura prematura delle membrane è sicuro ed efficace (NICE Induction 2008, SOGC induction 2013, Cunningham, 2005).

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 paziente, cambiare decubito ed eventualmente considerare la tocolisi con *Terbutalina*¹⁹⁸, (NICE Induction 2008); le lavande vaginali in caso di utilizzo di gel non sembrano essere vantaggiose.

Infine, un'interessante review della Cochrane del 2013¹⁹⁹ 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 (Livello II).

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 preferenza d'induzione del travaglio di parto la mattina per non interrompere il sonno in caso di induzione serale (SOGC induction 2013).

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.

Misoprostolo

Ampiamente utilizzato *off-label* non nei Paesi anglosassoni, in numerosi studi ne è stata provata l'efficacia e la sicurezza per l'induzione del travaglio di parto, nella somministrazione sia con compresse orali che vaginali, a basse ed alte dosi:

- orale: 50-100mcg p.o. ogni 3-6 ore;
- vaginale: 25-50mcg p.v. ogni 4-6 ore.

Gli schemi terapeutici proposti prevedono la somministrazione fino all'insorgenza del travaglio o fino a un massimo di 6 dosi.

La forza delle raccomandazioni e il livello delle evidenze riguardo l'utilizzo del *Misoprostolo* sono supportati da un'ampia bibliografia²⁰⁰, (NICE Induction 2008),^{201,202,203,204,205} che ne dimostra l'efficacia e, in alcuni studi, anche la superiorità rispetto ai preparati con PGE₂, per quel che concerne (LE II):

1. riduzione della durata induzione-parto

2. probabilità di ottenere un parto vaginale entro 24 ore
3. sicurezza in caso di PROM
4. rischio di TC

È importante ricordare che l'impiego del Misoprostolo, in qualsiasi formulazione venga somministrato, può essere associato ad eventi avversi quali tachisistolia e alterazione del ritmo cardiaco fetale.

In Italia, il protocollo autorizzato dall'AIFA che regola l'utilizzo del Misoprostolo orale prevede la somministrazione in regime ospedaliero del farmaco utilizzando dosaggi che seguono le raccomandazioni ufficiali della WHO: 25mcg per os ogni 2 ore fino ad un massimo di 8 volte: questo dosaggio viene ottenuto diluendo una compressa di 200mcg in 200 ml di H₂O.

Riguardo al dispositivo vaginale a lento rilascio, è stato condotto uno studio randomizzato multicentrico doppio-cieco (*EXPEDITE trial*)²⁰⁶ che ha comparato l'efficacia dei dispositivi intravaginali a rilascio controllato di 200mcg di Misoprostolo e 10mg di Dinoprostone lasciati in situ fino a 24h.

I risultati hanno evidenziato che l'utilizzo del Misoprostolo riduce significativamente l'intervallo induzione-insorgenza della fase attiva del travaglio (6 ore in meno, $p < .001$), induzione-parto (9 ore in meno, $p < .001$) e l'utilizzo di infusione con OT ($p < .001$). L'utilizzo del Misoprostolo è però gravato da una maggiore incidenza di eventi avversi: tachisistolia (RR 3.34, CI 2.20-5.07) con alterazione della CTG (RR 3.90, CI 2.35-6.48), utilizzo di tocolisi (RR 2.97, CI 1.96-4.50), Indice di Apgar <7 al 5° minuto (R.R. 2.01, CI 0.81-4.94), acidosi metabolica (RR 2.01, CI 0.61-6.63) ed encefalopatia neonatale (RR 4.01, CI 0.54-35.80). Il tasso di TC è risultato invece sovrapponibile tra i due dispositivi (Livello I).

Infine, in una recente "network meta-analysis" Alfirevic²⁰⁷ ha confrontato l'efficacia e la sicurezza di 12 differenti preparazioni di PG ed analoghi delle PG per l'induzione del travaglio di parto. I risultati hanno evidenziato che il Misoprostolo orale a basse dosi *titrated* (< 50mcg) è il metodo più sicuro in termini di rischio di TC, mentre il Misoprostolo vaginale (> 50mcg) è il metodo più efficace nell'ottenere un parto vaginale entro 24 ore. Gli Autori evidenziano altresì che non è possibile giungere a conclusioni definitive sull'efficacia e la sicurezza del dispositivo a lento rilascio di Misoprostolo comparato alle compresse per via vaginale in quanto non ci sono sufficienti evidenze cliniche: sono necessari pertanto nuovi studi per la valutarne l'efficacia.

L'Ossitocina (OT) è un ormone octapeptide 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 bio-umoral (PG, prevalenza estrogenica) con *pulse* ogni 3-5 minuti in travaglio²⁰⁸. L'OT ha un'emivita breve, di 5-12 minuti²⁰⁹ ed uno steady-state plasmatico²¹⁰ e di risposta uterina²¹¹ di circa 30-40 minuti.

L'OT è il più comune farmaco al mondo utilizzato per l'induzione del travaglio di parto^{212,213,214,215}(AGENAS 2004). Può essere utilizzata in infusione continua o pulsatile, in associazione o meno con l'amniorexi (in successione temporale indipendente)^{AGENAS 2004} e dopo maturazione cervicale con PG o metodi meccanici.

L'OT e l'Amniorexi non sono efficaci per la pre-induzione^{SOGC 2013}, ma solo in caso di IB favorevole. L'infusione di OT, se necessaria, può iniziare 30-60 minuti dopo la rimozione del dispositivo a rilascio di PG (sia PGE₂ che Misoprostolo) e 6h dopo l'ultima applicazione di PGE₂ gel vaginale da 2mg^(SOGC 2013, SLOG 2011).

La posologia raccomandata non è conosciuta ed esistono diversi protocolli con somministrazione sia ad alto che a basso dosaggio^(SOGC 2013).

È raccomandato il monitoraggio in continuo della frequenza cardiaca fetale (FCF) e dell'attività contrattile uterina in corso di infusione con OT²¹⁶.

Modalità di somministrazione, dosaggio e protocolli

La posologia standard tiene conto della diluizione di 5 UI in 500cc Soluzione Fisiologica NaCl9% (pari a 10mU/ml). L'OT dovrebbe essere somministrata utilizzando pompe che permettano un preciso controllo del flusso-minuto. Nel caso in cui non si disponesse di una pompa di infusione, è bene 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 siano ancora ben chiari l'esatto intervallo temporale per l'incremento del dosaggio e 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 sono^{217,218,219,220}:

1) PROTOCOLLO A BASSE DOSI:

- Dose iniziale: da 0.5 a 2 mU/min (1-4gtt/min);
- Intervallo di aumento: ogni 30-60 minuti;
- Dose d'incremento: da 1 a 2 mU/min (2/4gtt/min);
- Dose massima prima della rivalutazione: 30mU/min.

2) PROTOCOLLO AD ALTE DOSI:

- Dose iniziale: da 4 a 6 mU/min (8-12 gtt/min);
- Intervallo di aumento: ogni 15-40 minuti;
- Dose d'incremento: da 4 a 6 mU/min (8-12 gtt/min);
- Dose massima prima della rivalutazione: 30 mU/min.

In genere, la dose necessaria per sostenere una buona attività contrattile in travaglio è di 8-12 mU/min (16-24 gtt/min)^{SOGC 2013}. Intervalli di incremento dell'infusione minori ai 30 minuti non considerano le proprietà farmacocinetiche dell'OT e risultano inappropriati.

Diversi Studi in Letteratura²²¹, Zhang 2011, Kenyon 2013, Budden 2014 e le LG internazionali^{ACOG 2009, SOGC 2013, NICE 2008} 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 (LE II):

- 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.

Raccomandazioni

I regimi a **basse dosi** sono associati a (Livello II):

- 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^{Kenyon 2013, Budden 2014}, sebbene siano associati ad una riduzione del tasso dei TC, ad aumento dei parti vaginali e ad una riduzione della durata del travaglio rispetto alle basse dosi (EL II)^{Kenyon 2013}.

L'induzione serale (h.21:00) con OT in caso di IB favorevole appare simile a quella mattutina (h.7:00) (EL II)²²² con nessuna differenza significativa relativa a: durata media del travaglio, incidenza di TC, infezioni e grado di soddisfazione delle donne.

L'OT da sola appare meno efficace per l'induzione del travaglio rispetto alle PG^{223,224} 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 (EL II).

Il successo dell'induzione e l'outcome neonatale non hanno mostrato differenze significative in uno studio randomizzato tra l'utilizzo di OT + Amniorexi e PGE₂ vaginali²²⁵; l'intervallo induzione-parto è risultato ridotto nelle donne indotte con OT+Amniorexi dopo pre-induzione con PGE₂ vaginali (EL II). In caso di prolungamento della fase latente del travaglio (>20 ore nelle primipare e >14 ore nelle pluripare), l'utilizzo simultaneo dell'Amniorexi+OT 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 neonatale (EL II)²²⁶.

In caso di rottura prematura delle membrane a termine, è stato dimostrato in un'ampia meta-analisi²²⁷ che l'induzione medica precoce del travaglio (sia con PGE₂ intravaginali che con OT e.v.) 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 (EL III).

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^{SOGC 2013}. Dati gli outcome materno-neonatali sovrapponibili, è preferibile l'utilizzo di infusioni a basse dosi^{Parazzini 1998,228,229}. Gli effetti dannosi dell'OT sull'attività contrattile uterina sono esclusivamente dose-dipendenti^{Clark2009,230}.

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^{Clark 2009,231}. L'interruzione dell'infusione di OT durante la fase attiva del travaglio di parto è associata ad un minor numero di parti operativi²³², ad un tasso simile di T.C. ma ad un lieve aumento del rischio di corionamniosite²³³ (Livello II).

A causa della sua azione antidiuretica, l'intossicazione idrica è possibile con dosaggi elevati (>40mU/min)^{SOGC 2013}: non bisogna quindi sovraccaricare di liquidi la paziente in caso di infusione con OT.

Se da una parte la tachisistolia può determinare raramente abrutio placentae e rottura uterina^{ACOG 2009,234}, più frequentemente essa è associata a distress fetale con ipossia²³⁵, acidemia alla nascita²³⁶ ed emorragia del post-partum²³⁷.

Nel 2008 "The Institute for Safe Medication Practices" (ISMP)²³⁸ 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 e linee-guida di utilizzo. L'utilizzo inappropriato di Ossitocina è infatti tra le principali cause di contenzioso medico-legale in ostetricia^{239,240,241}.

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^{Clark 2007, Clark 2009} (EL: II).

METODI MECCANICI (CATETERI TRANS-CERVICALI)

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 stimolano la produzione endogena di PG attraverso lo stiramento delle membrane amnio-coriali e delle cellule miometriali, favorendo la produzione di OT endogena mediante il riflesso di Ferguson.

L'analisi della Letteratura^{242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253} ha messo in evidenza (EL II):

- Percentuali sovrapponibili di TC rispetto all'utilizzo delle PGE₂;
- Efficacia sovrapponibile alle PGE₂ e PGE₁;
- Riduzione del rischio di iper-stimolazione uterina con alterazioni del battito cardiaco fetale rispetto alle PG;
- Riduzione del rischio di TC in confronto all'utilizzo di Ossitocina;
- Maggiore necessità di infusione di OT nel corso del travaglio;
- Sicurezza nelle pazienti con pregresso TC;
- Basso costo.

Esistono tuttavia dati contrastanti riguardo l'aumentato rischio di infezioni materno-neonatali^(SOGC 2013, Jozwiak 2012, Sciscione 2014, Henemann 2008). Per tale motivo, diversi studi hanno utilizzato come criteri di esclusione dai loro lavori la rottura prematura delle membrane e le infezioni materne in atto (endometrite e corionamniosite), sebbene la profilassi antibiotica nelle donne con tampone vaginale positivo per GBS (Streptococco Gruppo B) riduca il numero delle endometriti nel post-partum^(Henemann 2008).

I metodi più utilizzati sono:

- *Dilatatori igroscopici: Laminaria e il suo derivato sintetico.*
- *Cateteri trans-cervicali: Foley e doppio palloncino di Cook.*

Per quel che concerne i **cateteri trans-cervicali**, si raccomanda²⁵⁴:

- Preliminare tracciato CTG per almeno 30 min come per le altre induzioni;
- Disinfezione dei genitali e visualizzazione della portio con speculum;
- Introduzione con pinza ad anelli del catetere attraverso l'OUE sino a portare il palloncino oltre l'OUI;
- Introduzione lenta di 30cc di Soluzione Fisiologica ed esecuzione di una modica trazione sul catetere verso l'esterno;
- Introduzione lenta di altri 30cc (fino ad un massimo di 80cc)
- Fissaggio del catetere sull'interno coscia della paziente.
- Continuare il monitoraggio CTG per almeno 30 min.
- Se si utilizza il doppio palloncino: introdurre altri 50-80cc di soluzione fisiologica nel palloncino prossimale in vagina.

Il catetere trans-cervicale va rimosso dopo 12h in caso del doppio palloncino e dopo 24h in caso di utilizzo del Foley; i cateteri vanno rimossi prima in presenza di:

- PROM
- Espulsione spontanea del catetere;
- Insorgenza del travaglio;
- Alterazioni del CTG.

La Ditta produttrice del **dilatatore osmotico sintetico** raccomanda l'inserimento nel canale cervicale di 2 dilatatori in successione, lasciandoli in situ per almeno 12 ore e comunque non oltre le 24 ore. Dopo la rimozione a seconda dell'IB, si può effettuare una seconda applicazione dei dilatatori osmotici sintetici o proseguire l'induzione con PG, OT e/o Amniorexi.

L'uso dei metodi meccanici di pre-induzione può determinare un certo fastidio alle pazienti o l'insorgenza di lievi perdite siero-ematiche successive all'applicazione. In caso di placenta ad inserzione bassa l'utilizzo può portare a sanguinamenti vaginali significativi²⁵⁵, pertanto la placenta ad inserzione bassa rappresenta una controindicazione assoluta all'utilizzo dei metodi meccanici^(SOGC 2013). Rispetto al doppio palloncino, l'induzione con Foley è meno dolorosa nelle primipare con IB sfavorevole 0-4²⁵⁶ (EL I) ed è associata ad un minor numero di parti operativi vaginali nelle donne con

IB <6²⁵⁷ (EL II). In un altro studio randomizzato¹ sono stati confrontati il doppio catetere transcervicale con il dispositivo a rilascio controllato di 10mg di *Dinoprostone* per l'induzione delle donne con IB <6: il doppio catetere è associato ad un maggior numero di parti vaginali entro 24h, nessun caso di tachisistolia ed un tasso sovrapponibile di TC; per converso, l'utilizzo è associato ad una maggiore incidenza di somministrazione di OT ed analgesia epidurale (EL I).

L'utilizzo dei cateteri trans-cervicali per la pre-induzione in donne con pregresso T.C., 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 (EL II)^{258, 259}. Comunque, ulteriori studi sono necessari per valutare l'esatto rischio e, 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 TC (EL I)²⁶⁰.

ALTRI METODI-CHIRURGICI

AMNIOREXI

La rottura artificiale delle membrane (conosciuta come Amniotomia o Amniorexi) è una delle procedure ostetriche più eseguite nella moderna pratica ostetrica; è semplice da eseguire quando le membrane amnio-coriali sono accessibili e la cervice è favorevole²⁶¹. Lo scopo primario dell'Amniorexi è quello di aumentare le contrazioni e, quindi, di ridurre la durata del travaglio grazie al rilascio di sostanze biochimiche ed ormoni endogeni.

Controindicazioni all'Amniorexi sono^{262,263}, SOGC 2013:

- Placenta previa e vasa previa (per il rischio di emorragia);
- Parte presentata non impegnata (per il rischio di prolasso di funicolo);
- Infezione HIV in atto;
- Infezioni genitali in atto (escluso GBS).

Bisogna prestare cautela nelle pazienti con tampone positivo per GBS che ricevono la profilassi antibiotica SOGC 2013.

Per ridurre il rischio di prolasso del funicolo dopo amniorexi bisogna lasciare in situ le dita esploratrici per palpare la parte presentata fino a quando essa non si confronta con la cervice e bisogna non dislocare la testa fetale ACOG 2009, SOGC 2013. Il timing della procedura va valutato con cautela e le indicazioni devono essere ben documentate ²⁶⁴, ACOG 2009, SOGC 2013.

Non ci sono studi che confrontano l'Amniorexi da sola vs. placebo SOGC 2013: mancano pertanto evidenze per l'utilizzo della sola Amniorexi per l'induzione del travaglio di parto^{265,266}, WHO 2011. Dati contrastanti emergono dall'analisi della Letteratura. Uno studio randomizzato²⁶⁷ ha osservato che l'Amniorexi "precoce" (dilatazione ≤4cm) nelle primipare indotte riduce la durata del travaglio di circa 2 ore (Livello I), mentre in un altro studio l'Amniorexi precoce aumenta il rischio di TC nelle primipare a termine²⁶⁸.

Una review della Cochrane del 2013²⁶⁹ ha confrontato l'Amniorexi da sola vs. la preservazione delle membrane nel management del travaglio di parto: non sono state evidenziate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la riduzione della durata del travaglio e gli outcome materno-neonatali, l'Amniorexi è associata ad un minor utilizzo di OT e può determinare un lieve aumento di T.C. L'Amniorexi di routine per il management del travaglio di parto non è pertanto raccomandata Briker 2000, Smyth 2013 (EL II).

Nella moderna pratica ostetrica per l'aumento dell'attività contrattile uterina l'infusione di OT è ampiamente utilizzata in associazione con l'Amniorexi, ma il timing esatto dell'Amniorexi con l'inizio dell'infusione di OT è molto variabile²⁷⁰, AGENAS 2004.

Una review della Cochrane²⁷¹ ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo combinato dell'Amniorexi + OT per l'induzione del travaglio di parto (EL II):

- in confronto con l'Amniorexi da sola: maggior numero di parti vaginali entro 24h;
- rispetto al placebo: minor numero di parti operativi vaginali;

- rispetto alle PG vaginali: maggiore insoddisfazione materna e maggior rischio di emorragia del post-partum.

Mancano dati sufficienti per confermare l'efficacia e la sicurezza delle due procedure e nessuna raccomandazione può essere fatta per la pratica clinica.

Scollamento delle Membrane

Lo scollamento delle membrane amniotiche durante la visita vaginale determina un incremento della produzione delle PG locali^{272, 273}(EL I).

In realtà, più che un metodo d'induzione lo scollamento delle membrane è un "adiuvante" che può essere offerto prima dell'induzione, tra la 40° e la 41° settimana nelle nullipare e alla 41° settimana nelle multipare^{NICE 2008}. Tutte le donne devono essere informate che questa procedura è associata a discomort durante la visita con dolore, piccoli sanguinamenti e la comparsa di contrazioni irregolari entro 24 ore^{ACOG 2009, SOGC 2013}. Tale procedura deve essere documentata ed ottenere il consenso, anche verbale, della paziente.

Lo scollamento delle membrane comporta l'inserimento del dito esaminatore oltre l'OUI seguito da tre passaggi circonfenziali in modo da separare le membrane amnio-coriali dal segmento uterino inferiore; in caso di OUE chiuso, è possibile eseguire un massaggio della cervice uterina con il dito indice e medio per 15-30 secondi^{SOGC 2013}.

Una review della Cochrane²⁷⁴ ha evidenziato che lo scollamento routinario delle membrane eseguito settimanalmente a termine (dopo la 38° settimana) rispetto al non trattamento(EL I):

1. Riduce la frequenza delle gravidanze post-termine (oltre la 41° settimana)
2. Riduce il ricorso all'induzione farmacologica del travaglio di parto;
3. Riduce inoltre la probabilità di mancata insorgenza del travaglio entro 48 ore ed il mancato espletamento del parto entro una settimana;
4. Nessun aumento di morbilità materno-fetale

In un altro studio²⁷⁵, lo scollamento delle membrane dalla 38° settimana in poi non ha comportato importanti benefici clinici, se non un aumento del rischio di rottura prematura delle membrane (EL I).

In caso di donne che provano il parto vaginale dopo TC, scollamenti seriali delle membrane a termine non determinano effetti significativi su: durata della gravidanza, insorgenza del travaglio, induzione del travaglio o TC iterativi²⁷⁶ (EL I).

Lo scollamento delle membrane prima dell'induzione farmacologica con PG intravaginali, in caso di IB sfavorevole, aumenta il tasso dei parti vaginali, riduce l'uso di OT e l'intervallo induzione-parto con migliore soddisfazione della donna²⁷⁷ e riduce la durata del travaglio soprattutto nelle nullipare²⁷⁸ (EL I).

RISCHI ASSOCIATI ALL'INDUZIONE DEL TRAVAGLIO DI PARTO.

I rischi legati all'induzione sono prevalentemente legati ai metodi utilizzati per l'induzione.

- **Tachisistolia:** anormale o eccessiva contrattilità uterina con più di 5 contrazioni in 10 minuti per almeno 30 minuti²⁷⁹.

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 del CTG di II o III tipo ed infine in acidosi fetale^{280, 281, 282, 283, 284}.

Raramente nelle pluripare più che nelle nullipare, la tachisistolia può provocare rottura d'utero^{285, 286}.

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'utero²⁸⁷.

La somministrazione contemporanea di ossitocina e prostaglandine sembra aumentare il rischio di tachisistolia poiché entrambe le molecole isolatamente espongono al rischio di questa complicanza; inoltre, dati da studi eseguiti sull'uomo e su animali, mostrano che la somministrazione di prostaglandine aumenti la sensibilità miometriale all'ossitocina^{288, 289, 290, 291, 292}.

L'induzione con misoprostolo, sia per via vaginale che orale, è generalmente associato a maggior rischio di tachisistolia uterine sia con che senza alterazione della frequenza cardiaca fetale rispetto agli altri metodi farmacologici d'induzione²⁹³. La frequenza di tachisistolia è dose dipendente^{294, 295}, tuttavia da RCTs l'outcome neonatale non appare essere peggiorato pur in presenza di alterazioni cardiocografiche dose dipendenti²⁹⁶.

La gestione di tale complicanza prevede la rimozione della causa, se 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 necessario rimuovere il dispositivo. Se l'induzione procede mediante infusione ossitocica, questa dovrebbe essere interrotta nel momento in cui la tachisistolia è associata ad alterazioni cardiocografiche; risulta utile inoltre posizionare la donna in decubito laterale sinistro, somministrare ossigeno (10 L/min) ed incrementare l'infusione di liquidi endovenosi^{297, 298}. Gli approcci terapeutici mirati alla risoluzione della tachisistolia acuta sono rappresentati dalla somministrazione di: Ritodrina 10 mg in 10ml di SF in bolo e.v. lento; Atosiban 6.75mg 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; Terbutalina 250 µg e.v. (non disponibile in Italia)^{299, 300}. Dopo la risoluzione della tachisistolia e delle alterazioni cardiocografiche l'infusione ossitocica, se necessario, può essere ripresa. In tal caso, se l'infusione è stata interrotta per un periodo inferiore a 30', è consigliabile ricominciare ad un dosaggio pari alla metà dell'infusione precedente; se invece la sospensione è durata per più di 30' 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 isterotomia³⁰¹.

- **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 5,2/100000 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 travaglio³⁰².

Effetti collaterali dell'ossitocina: instabilità cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, ischemia miocardica, aritmia), nausea, vomito, cefalea, vampate di calore³⁰³; 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^{304, 305}.

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 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 paziente è sintomatica^{306, 307, 308, 309}.

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

Iperbilirubinemia neonatale: l'uso di ossitocina è stato associato ad iperbilirubinemia neonatale solo in alcuni studi; secondo altri autori invece tale condizione sembra più strettamente correlata alle condizioni che richiedono l'induzione (es. complicanze ostetriche in epoca pretermine) più che al diretto effetto dell'ossitocina.

Emorragia post partum: risulta più frequente nel caso in cui l'induzione del travaglio venga condotta con infusione ossitocica ed amniorexi piuttosto che con le altre metodiche^(Mozurkewich2011).

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 meccanici^(Mozurkewich2011). Tale rischio appare maggiore in caso di somministrazione di misoprostolo per via orale³¹⁰.

Effetti collaterali 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 farmacologici³¹¹ poiché teoricamente l'inserimento di un corpo estraneo potrebbe incrementare il rischio di infezione intrauterina, ma dati derivanti una meta analisi che ha analizzato i vari metodi di induzione meccanica³¹² non hanno mostrato evidenze di un aumentato rischio di morbilità 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 membrane rotte; non esiste al momento un consenso circa il management ottimale in questa particolare situazione.

Perdite ematiche vaginali: complicanza secondaria prevalentemente a procedure meccaniche di induzione del travaglio nel caso in cui la placenta sia ad impianto basso^(NICE 2008).

REQUISITI CLINICI LOGISTICI E ORGANIZZATIVI

Il medico e l'ostetrica svolgono, ciascuno nel proprio ambito, un ruolo importante nel processo assistenziale che deve essere sempre considerato responsabilità della equipe. Pertanto è opportuno che le ostetriche siano coinvolte nella definizione dei protocolli clinico assistenziali e nelle decisioni in merito a tempistica e problematiche organizzative.

La programmazione di un'induzione deve tener conto della capacità di servizio della struttura e della possibilità di garantire una disponibilità di operatori sanitari adeguata per un monitoraggio del benessere fetale e delle condizioni materne.

Una valutazione approfondita della condizione materna e fetale è importante prima di intraprendere l'induzione del travaglio per assicurarsi che l'indicazione sia appropriata, confermare l'assenza di controindicazioni al travaglio e al parto vaginale, e valutare il rischio di fallimento dell'induzione.

Valutazione della donna gravida

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

- Valutazione della storia medica e ostetrica della paziente
- Conferma dell'epoca gestazionale (anamnesi mestruale e datazione del I trimestre)
- Valutazione della presentazione fetale
- Valutazione del rapporto cefalo-pelvico e identificazioni di evidenti sproporzioni
- Definizione dello stato di maturazione della cervice uterina (Score di Bishop) 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
- Accertamento in merito all'eventuale allergia a farmaci o presidi utilizzati per l'induzione

Considerazioni organizzativo-gestionali

Inoltre in ciascun presidio si dovrebbe:

- Scegliere l'orario più appropriato per iniziare l'induzione tenendo conto delle condizioni ottimali per l'erogazione dell'assistenza, alla luce dei nomogrammi di "risposta all'induzione".
- 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 materno e fetale durante il processo di induzione e in quali circostanza si renda necessaria una sorveglianza stretta e preferenzialmente in sala parto della donna (es. travaglio attivo, condizioni non rassicuranti della CTG, attività contrattile eccessiva, dolore non gestibile dalla paziente)

E' auspicabile che ciascuna struttura si doti di un protocollo interno per l'induzione del travaglio, comprensiva di una check list³¹³, per garantire uniformità nella condotta clinica e appropriatezza nelle indicazioni. Uno studio recente³¹⁴ ha 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.

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, responsabile della stesura del capitolo.

Gli strumenti a disposizione sono la CTG e la rivalutazione clinica della donna ovvero rivalutazione del Bishop score. E' importante, prima di iniziare l'induzione, assicurarsi di poter effettuare il monitoraggio cardiocografico in continuo, se questa procedura si rendesse necessaria³¹⁵.

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 40-60 minuti per escludere l'insorgenza di alterazioni del FHR ed eventuali alterazioni del tono uterino secondarie all'induzione (NICE 2008) ^{316, 317, 318, 319}.

In attesa dell'inizio dell'attività contrattile, nel caso siano state usate tra i metodi farmacologici le PG vaginali (qualunque formulazione), si deve favorire il decubito laterale per circa 30 minuti per prevenire ipotensione e monitorare il benessere materno ogni ora per le prime 4 ore con la valutazione dei parametri PA, temperatura, polso, perdite vaginali, tono uterino, insorgenza di effetti collaterali dei farmaci (nausea, diarrea)(SOGC 2013). Prima della somministrazione di dosi successive di PG è opportuno ripetere monitoraggio del benessere fetale e valutazione ostetrica.

Se l'induzione è attuata con ossitocina indipendentemente dalla dose si dovrà favorire un rapporto "one-to-one" 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)(Queensland 2011). 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 è la tachisistolia a cui possono o meno associarsi segni di ipossigenazione fetale (ACOG 2009). Tuttavia nell'esperienza di Heuser e collaboratori³²⁰, 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 fetale avversi durante l'induzione con ossitocina è stato attuato da Clark et al^{321, 322} con l'introduzione di specifico modulo da compilare prima dell'induzione e successivamente ogni 30 min durante l'infusione di ossitocina. L'identificazione di alterazioni cardiocografiche 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 (NICE 2008). 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, la amnioressi potrebbe ridurre la possibilità di correzione attiva della posizione del feto tramite cambiamenti della postura materna. In presenza di benessere materno e fetale, la fase di attesa dopo amnioressi può durare fino a 4-6 ore, poiché spesso in questo intervallo di tempo il travaglio si instaura spontaneamente. È invece opportuno attendere solo 2 ore se indicazione all'induzione è una patologia materna o fetale nei casi in cui il tempo di attivazione del travaglio può essere una variabile prognostica rilevante (preeclampsia, corionamniosite), sempre che il CTG rimanga di tipo I.

In caso di induzione meccanica deve essere eseguito un monitoraggio per 30' prima e dopo l'applicazione del palloncino il quale deve essere rimosso solo in caso di rottura spontanea delle membrane, sua espulsione spontanea, insorgenza del travaglio attivo o alterazioni cardiocografiche. In assenza di queste evenienze, la rimozione del dispositivo viene effettuata a 12 ore (o 24 ore) dal posizionamento e l'induzione viene proseguita utilizzando i metodi più adeguati alla condizione

clinica.

Mancano dati circa l'atteggiamento migliore per il parto indotto con misoprostolo, a tal proposito si consideri che l'insorgenza di tachisistolia con reperti cardiotocografici patologici (pattern sinusoidale o assenza di variabilità basale accompagnate da accelerazioni tardive ricorrenti, decelerazioni variabili ricorrenti o bradicardia) che non regrediscono con le procedure standard per la tachisistolia possono richiedere il taglio cesareo urgente (ACOG 2009).

Si dovrebbe istruire la paziente ad informare il personale dell'inizio dell'attività contrattile. Quando le contrazioni iniziano, è opportuno procedere a valutazione cardiotocografica. Se la cardiotocografia risultasse patologica sospendere induzione e mettere in atto le procedure previste in relazione al tipo di riscontro patologico come previsto da specifiche linee guida³²³.

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 5min dal parto, pH in arteria ombelicale <7.15 o 7.16, ricovero del neonato in TIN, necessità di ricovero >48 ore), il ricorso a parto strumentale o operativo e per l'iperstimolazione uterina^{324, 325}.

La rivalutazione dell'IB andrebbe effettuata dopo 6 ore in caso di PG vaginali o cervicali, dopo 24 ore in caso di applicazione di dispositivo a lento rilascio di PG e dopo 12 ore in caso di metodi meccanici con catetere transcervicale.

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.

Cardine fondamentale del rapporto medico/paziente è la alleanza terapeutica che si costruisce anche attraverso la condivisione di percorsi e il rispetto delle scelte del paziente, 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 personalizzato regime di sorveglianza materna e fetale diverso a seconda delle indicazioni cliniche che hanno portato il medico a proporre l'induzione del travaglio.

Il rinvio della induzione può esser motivato dalle preferenze della gravida o da problemi organizzativo gestionali che pongano la struttura nelle condizioni di non poter garantire un'adeguata sorveglianza nei casi di induzioni procrastinabili.

Nei casi di induzione per gravidanza post termine la presenza all'interno dell'Unità di ostetricia di un ambulatorio per il monitoraggio della gravidanza a termine che consenta la sorveglianza del benessere fetale è presupposto indispensabile per consentire un comportamento di attesa.

Quando una induzione viene rinviata occorre :

- Effettuare una valutazione del benessere materno e fetale
- Coinvolgere la donna, e 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 i 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.

L'ACOG raccomanda di iniziare la sorveglianza fetale tra 41 e 42 settimane - poiché mortalità e morbosità perinatali aumentano con l'aumentare della età gestazionale - e ritiene adeguata la valutazione di liquido amniotico e NST due volte alla settimana. Il gruppo collaborativo National Collaborating Centre for Women's and Children's Health raccomanda da 42 settimane, nelle donne che rifiutano l'induzione del travaglio, un aumento della sorveglianza prenatale, consistente in NST due volte alla settimana e in una valutazione ecografica della massima tasca amniotica. Non esistono RCT che dimostrino che il NST sia in grado di ridurre la morbidità o la mortalità perinatale nelle gravidanze a termine o oltre il termine.

-
- 1 Cartwright A. Mothers' experiences of induction. *BMJ* 1977;2(6089):745-9.
 - 2 Jacoby A. Womens' preferences for and satisfaction with current procedures in childbirth: findings from a national study. *Midwifery*. 1987;(3):117-24.
 - 3 Shetty A. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour – a questionnaire-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2005;123(1):56–61.
 - 4 ACOG. Induction of labor. Practice Bulletin No. 107. *ObstetGynecol* 2009;(114):386–97.
 - 5 Crane JM. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *ClinObstetGynecol* 2006;(49):573–84.
 - 6 Peregrine E, O'Brien P, Omar R, et al. Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstet Gynecol*. 2006 Feb;(107):227-33.
 - 7 Melamed N, Ben-Haroush A, Kremer S, et al. Failure of cervical ripening with prostaglandin-E2 can it be predicted? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(6):536-40.
 - 8 Guillermo A. Marroquin, NicolaeTudorica, Carolyn M. Salafia, Robert Hecht, Magdy Mikhail. Induction of labor at 41 weeks of pregnancy among primiparas with an unfavorable Bishop score. *Arch Gynecol Obstet* 2013;(288):989-93.
 - 9 Ennen CS, Bofill JA, Magann EF, et al. Risk factors for cesarean delivery in preterm, term, and post-term patients undergoing induction of labour with an unfavourable cervix. *Gynecol Obstet Invest* 2009;(67):113–7.
 - 10 Ehrental DB, Jiang X, Strobino DM. Labour induction and the risk of cesarean delivery among nulliparous women at term.*Obstet Gynecol* 2010;(116):35–42.
 - 11 Coonrod DV, Drachman D, Hobson P, et al. Nulliparous term singleton vertex cesarean delivery rates: institutional and individual predictors. *Am J Obstet Gynecol* 2008;(198):694.e1–11.
 - 12 Pevzner L, Rayburn WF, Rumney P, et al. Factors predicting successful labor induction with dinoprostone and misoprostol vaginal inserts. *Obstet Gynecol*. 2009;(114):261-7.
 - 13 Nippita TA, Khambalia AZ, Seeho SK, et al. Methods of classification for women undergoing induction of labour: a systematic review and novel classification system. *BJOG* 2015;(10):1284-93.
 - 14 Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;(24):266-8.
 - 15 Burnett JE Jr. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor. *Obstet Gynecol* 1966;(28):479-83.
 - 16 Leduc D, Biringier A, Lee L, et al. Induction of Labour. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(9):840-60.
 - 17 Xenakis EM, Piper JM, Conway DL, et al. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. *Obstet Gynecol* 1997;(90):235–9.
 - 18 Park KH, Kim SN, Lee SY, et al. Comparison between sonographic cervical length and Bishop score in preinduction cervical assessment: a randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;(38):198-204.
 - 19 Gómez-Laencina AM, García CP, AsensioLV,et al. Sonographic cervical length as a predictor of type of delivery after induced labor. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1523-8.
 - 20 Hatfield AS, Sanchez-Ramos L, et al. Sonographic cervical assessment to predict the success of labor induction: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):186-92.
 - 21 Garra BS, Cespedes EI, Ophir J, et al. Elastography of breast lesions: initial clinical results. *Radiology* 1997;(202):79–86.
 - 22 Swiatkowska-Freund M, PreisK.Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(1):52-6.
 - 23 Hwang HS, Sohn IS, Kwon HS. Imaging analysis of cervical elastography in labor induction. *J Ultrasound Med* 2013;(32):937–46.
 - 24 Muscatello A, Di Nicola M, Accurti V, et al. Sonoelastography as method for preliminary evaluation of uterine cervix to predict success of induction of labor. *Fetal DiagnTher*. 2014;35(1):57-61.
 - 25 Xenakis EM, Piper JM, Conway DL, et al. Induction of labor in the nineties: conquering the unfavorable cervix. *Obstet Gynecol* 1997;(90):235-9.
 - 26 Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Criteria for failed labor induction: prospective evaluation of a standardized protocol. *Obstet Gynecol* 2000;(96):671-7.
 - 27 Simon CE, Grobman WA. When has an induction failed? *Obstet Gynecol* 2005;105:705-9.
 - 28 Rouse DJ, Weiner SJ, Bloom SL, et al. Failed labor induction: toward an objective diagnosis. *Obstet Gynecol* 2011;(117):267-72.

-
- 29 Baños N, Migliorelli F, Posadas E, et al. Definition of failed Induction of labor and its predictive factors: two unsolved issues of an everyday clinical situation. *Fetal Diagn Ther* 2015;(26):1-9.
- 30 ACOG Induction of labor. Practice Bulletin No. 107. *Obstet Gynecol* 2009;(114):386-97.
- 31 SOGC Clinical Practice Guideline: Induction of Labour. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(9):840-60.
- 32 ACOG Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus no. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2014;(123):693-711.
- 33 Battista L, Chung JH, Lagrew DC, et al. Complications of labor induction among multiparous women in a community-based hospital system. *Am J Obstet Gynecol* 2007;(197):241-7.
- 34 Grivell RM, Reilly AJ, Oakey H, et al. Maternal and neonatal outcomes following induction of labor: a cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;(91):198-203.
- 35 Levine LD, Hirshberg A, Srinivas SK. Term induction of labor and risk of cesarean delivery by parity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(12):1232-6.
- 36 Gulmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P: Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4945
- 37 Dare MR, Middleton P, Crowther CA, et al. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;5302.
- 38 Wood S, Cooper S, Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG* 2014;(121):674-85.
- 39 Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, et al. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2014;186(9):665-673.
- 40 Saccone G, Berghella V. Induction of labor at full term in uncomplicated singleton gestations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015.
- 41 Rhinehart-Ventura J, Eppes C, Sangi-Hagheykar H, et al. Evaluation of outcomes after implementation of an induction-of-labor protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2014;(211):301-7.
- 42 Chauhan SP, Anath CV. Induction of labor in the United States: a critical appraisal of appropriateness and reducibility. *Semin Perinatol* 2012;(36):336-43.
- 43 Saccone G, Berghella V. Induction of labor at full term in uncomplicated singleton gestations: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.004>.
- 44 Bailit JL, Grobman W, Zhao Y, et al. Nonmedically indicated induction vs expectant treatment in term nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2015;(212):103.e1-7.
- 45 Darney BG, Snowden JM, Cheng YW et al. Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2013;122(4):761-9.
- 46 Cheng YW, Kaimal AJ, Snowden JM, et al. Induction of labor compared to expectant management in low risk women and associated perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(6):502.e1-e8.
- 47 Stock SJ, Ferguson E, Duffy A, et al. Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study. *BMJ* 2012;(344):2838.
- 48 Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation-specific risks of fetal and infant mortality. *BJOG* 1998;(105):169-73.
- 49 Smith GC. Life-table analysis of the risk of perinatal death at term and post term in singleton pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2001;(184):489-96.
- 50 Divon MY, Ferber A, Sanderson M, et al. A functional definition of prolonged pregnancy based on daily fetal and neonatal mortality rates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;(23):423-6.
- 51 Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, et al. Risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):76-82.
- 52 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;(289):79-84
- 53 Hannah ME, Hannah WJ, Hellmann J, et al. Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy—a randomized controlled trial. *N Engl J Med* 1992;(326):1587-92.
- 54 Sanchez-Ramos L, Olivier F, Delke I, et al. Labor induction versus expectant management for post-term pregnancies: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003;(101):1312-8.
- 55 Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):4945.

-
- 56 Kortekaas JC, Bruinsma A, Keulen JK, et al. Effects of induction of labour versus expectant management in women with impending post-term pregnancies: the 41 week – 42 week dilemma. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;(14):350.
- 57 Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996;(334):1005–10.
- 58 Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, 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. *Am J Obstet Gynecol* 1998;(179):635-9.
- 59 Peleg D, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Predictors of cesarean delivery after prelabor rupture of membranes at term. *Obstet Gynecol* 1999;(93):1031–5.
- 60 Dare MR, Middleton P, Crowther CA, et al. Planned early birth versus expectant management for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4.
- 61 Ezra Y, Michaelson-Cohen R, Abramov Y, et al. Prelabor rupture of the membranes at term: when to induce labor? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;(115):23–7.
- 62 Mozurkewich E, Chilimigras J, Koepke E, et al. Indications for induction of labour: a best-evidence review. *BJOG* 2009;(116):626–36.
- 63 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Induction of labour. Clinical Guideline. July 2008
- 64 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Intrapartum care. Clinical Guideline 190. 2014
- 65 WHO recommendations for Induction of labour. 2011.
- 66 M. Accoceberry, D. Gallot, L. Velemir, et al. Déclencher sans délai ou attendre devant une rupture des membranes à terme sur col défavorable ? N'ayons pas peur de l'expectative! To induce labor or to wait in case of term PROM? Don't be afraid of expectant management! *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2008;(36):1245–7.
- 67 Marowitz A, Jordan R. Midwifery management of prelabor rupture of membranes at term. *J Midwifery Womens Health* 2007;(52):199–206.
- 68 Vintzileos AM. Evidence-based compared with reality-based medicine in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2009;113(6):1335-40.
- 69 Ismail AT, Lahiri S. Management of prelabour rupture of membranes (PROM) at term. *J Perinat Med* 2013; 41(6):647–9.
- 70 Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10.
- 71 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010;59(RR-10):1-36.
- 72 Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *The Cochrane Library* 2013, Issue 12.
- 73 Melamed N, Hadar E, Ben-Haroush A, et al. Factors affecting the duration of the latency period in preterm premature rupture of membranes. *Journal Maternal Fetal Neonatal Med*, 2009;22(11): 1051–6.
- 74 RCOG. Preterm Prelabour Rupture of Membranes. Green-top Guideline No. 44. Oct. 2010.
- 75 ACOG, Practice Bulletin n.139: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2013;122(4):918-30.
- 76 Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 2011;(204):48.e1-8.
- 77 Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2010;37(2): 339–354.
- 78 Van der Ham DP, Vijgen SM, Nijhuis JG, 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. *PLoS Med* 2012;(9), Issue 4.
- 79 Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med* 1996;(334):1005–10.
- 80 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Induction of labour. Clinical Guideline. July 2008.

-
- 81 Dare MR, Middleton P, Crowther CA, et al. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *The Cochrane Library* 2009, Issue 4.
- 82 JM Morris, CL Roberts, JR Bowen, et al on behalf of the PPROMT Collaboration. Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Nov 9. pii: S0140-6736(15)00724-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00724-2. [Epub ahead of print].
- 83 Smith GCS, Fretts RCF. Stillbirth. *Lancet* 2007;(370):1715-25.
- 84 Willinger M, Ko CW, Reddy UM. Racial disparities in stillbirth risk across gestation in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009;(201):469.e1-8.
- 85 Fretts RC. The study of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(5):429-30.
- 86 Simpson LL. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol*. 2002;26(1):42-50.
- 87 Page JM, Snowden JM, Cheng YW, et al. The risk of stillbirth and infant death by each additional week of expectant management stratified by maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(4):375.e1-7.
- 88 Facchinetti F, Alberico S, Benedetto C, et al. A multicenter, case-control study on risk factors for antepartum stillbirth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(3):407-41.
- 89 Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al. Maternal Morbidity Associated With Multiple Repeat Cesarean Deliveries. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1226-32.
- 90 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Induction of labour. Clinical Guideline. 2008
- 91 RCOG. Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth. Green-top Guideline N.55. October 2010.
- 92 Maslow AD, Breen TW, Sarna MC, et al. Prevalence of coagulation abnormalities associated with intrauterine fetal death. *Can J Anaesth* 1996;(43):1237-43.
- 93 Gómez Ponce de León R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;(99)Suppl 2:S190-3.
- 94 Gómez Ponce de León R, Wing DA. Misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second and third trimester of pregnancy - a systematic review. *Contraception* 2009;(79):259-71.
- 95 Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No:4901.
- 96 Perritt JB, Burke A, Edelman AB. Interruption of non viable pregnancies of 24-28 weeks' gestation using medical methods: release date June 2013 SFP guideline 20133. *Contraception* 2013;88(3):341-9.
- 97 Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR et al. Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001;345(1):3-8.
- 98 ACOG Practice Bulletin No. 102: management of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2009;(113):748-61.
- 99 Berghella V, Airoidi J, O'Neill AM, et al. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG* 2009;(116):1151-7.
- 100 Curtin SC, Gregory KD, Korst LM, et al. Maternal morbidity for vaginal and cesarean deliveries, according to previous cesarean history: new data from the birth certificate, 2013. *Natl Vital Stat Rep*. 2015;64(4):1-13.
- 101 Al-Zirqi I, Stray-Pedersen B, Forsen L, et al. Uterine rupture: trends over 40 years. *BJOG* 2015.
- 102 Smith GC. Factors predisposing to perinatal death related to uterine rupture during attempted vaginal birth after caesarean section: retrospective cohort study. *BMJ* 2004;329(7462):375.
- 103 RCPG. Birth after previous caesarean birth. Green-top Guideline N.45, february 2007.
- 104 Roberts CL, Nicholl MC, Algert CS, et al. Rate of spontaneous onset of labour before planned repeat caesarean section at term. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014;(14):125.
- 105 Hill JB, Ammons A, and Chauhan SP. Vaginal birth after cesarean delivery: comparison of ACOG Practice Bulletin with other National Guidelines. *Clin Obstet Gynecol*, 2012;55(4):969-977.
- 106 Kok N, Wiersma IC, Opmeer BC, et al. Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous cesarean section: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):132-9.
- 107 Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *The Cochrane Library* 2013, Issue 3.
- 108 Dodd JM, Crowther CA, Grivell RM, et al. Elective repeat caesarean section versus induction of labour for women with a previous caesarean birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(19):12.

-
- 109 Palatnik A, Grobman WA. Induction of labor versus expectant management for women with a prior cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2015;(212):358.e1-6.
- 110 LappenJR,Hackney DN, Bailit JL. Outcomes of term induction in trial of labor after cesarean delivery: analysis of a modern obstetric cohort. *Obstet Gynecol* 2015;126(1):115-23.
- 111 Sentilhes L, Vayssiere C, Beucher G, et al. Delivery for women with a previouscesarean: guidelines for clinicalpractice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;(170):25–32.
- 112 Sananès N, Rodriguez M, Stora C, et al. Efficacy and safety of labour induction in patients with a single previous caesarean section: a proposal for a clinical protocol. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(4):669-76.
- 113 AIPE. Linee Guida Associazione Italiana Preeclampsia 2013
- 114 Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet* 2005.
- 115 Habli M, Levine RJ, Qian C, et al. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation, *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Oct;197(4):406.e1-7.
- 116 Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Delivery of patients with early onset, severe pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001 Aug;74(2):143-50.
- 117 Coppage KH, Polzin WJ, Severe preeclampsia and delivery outcomes: is immediate cesarean delivery beneficial? *Am J Obstet Gynecol.* 2002 May;186(5):921-3.
- 118 Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, et al. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant: is induction of labor harmful? *Obstet Gynecol.* 1999 Apr;93(4):485-8.
- 119 Alanis MC, Robinson CJ, Hulse TC, et al. Early-onset severe preeclampsia: induction of labor vs elective cesarean delivery and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3):262.e1-6.
- 120 Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. 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;374(9694):979-88.
- 121 Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011;(11):50.
- 122 Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, et al., for the 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;385(9986):2492-501.
- 123 RCOG. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top Guideline No. 31, February 2013.
- 124 Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002;99:490–6.
- 125 Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol* 1999;(94):758-62.
- 126 Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010;(341):c7087.
- 127 Tajik P, van Wyk L, Boers KE, et al. Which intrauterine growth restricted fetuses at term benefit from early labour induction? A secondary analysis of the DIGITAT randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;(172):20-5.
- 128 Ofir K, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Induction of labor for term small-for-gestational-age fetuses: what are the consequences? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):257-61.
- 129 Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9433):513-20.
- 130 Walker DM, Marlow N, Upstone L, et al. The GRIT: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):34.e1-9.
- 131 Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management, *J Hepatol.* 2000;33(6):1012-21.
- 132 WikströmShemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated

-
- adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG*. 2013;120(6):717-23.
- 133 Gurung V, Middleton P, Milan SJ, et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 24;6:493.
- 134 Chappell LC, Gurung V, Seed PT, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorialrandomised clinical trial. *BMJ*. 2012 Jun 13;(344):e3799.
- 135 Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;(212):100.e1-7.
- 136 Puljic A, Kim E, Page J, et al. The risk of infant and fetal death by each additional week of expectant management in intrahepatic cholestasis of pregnancy by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2015;(212):667.e1-5.
- 137 Harman CR. Amniotic fluid abnormalities. *Semin Perinatol*. 2008;32(4):288-94.
- 138 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.
- 139 Magann EF, Doherty DA, Lutgendorf MA, et al. Peripartum outcomes of high-risk pregnancies complicated by oligo- and polyhydramnios: a prospective longitudinal study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(2):268-77.
- 140 Idris N, Wong SF, Thomae M, et al. Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Sep;36(3):338-43.
- 141 Ashwal E, Hirsch L, Melamed N, et al. The association between isolated oligohydramnios at term and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(5):875-81.
- 142 Alchalabi HA, Obeidat BR, Jallad MF, et al. Induction of labor and perinatal outcome: the impact of the amniotic fluid index. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;129(2):124-7.
- 143 Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, et al. 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 21;368(9545):1444-8.
- 144 Metzger BE, Lowe LP, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *NEJM*. 2008;358(19):1991-2002.
- 145 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-682.
- 146 Linee guida della gravidanza fisiologica. 2011 Istituto Superiore della Sanità.
- 147 O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, et al. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia*. 2011;54(7):1670-5.
- 148 Lukas A, Lisowski, Paul M, Verheijen, et al. Congenital heart disease in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. An international clinical collaboration, literature review, and meta-analysis, *Herz*. 2010;35(1):19-26.
- 149 Ray JG, Vermeulen MJ, Meier C, et al. Risk of congenital anomalies detected during antenatal serum screening in women with pregestational diabetes. *QJM*. 2004;97(10):651-3.
- 150 Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands, *BMJ*. 2004;328(7445):915.
- 151 Confidential enquiry into maternal and child health. Pregnancy in women with type 1 and type 2 diabetes in 2002-2003. CEMACH, 2005.
- 152 Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, et al. The offspring of the diabetic mother - short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014.
- 153 Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes-a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;(12):23.
- 154 Boulvain M, Stan CM, Irion O. Elective delivery in diabetic pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No:1997.
- 155 NICE guidance on diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. NICE clinical guideline NG3. London, February 2015.
- 156 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 Aug 27 In Press.

-
- 157 ACOG Practice Bulletin No. 60, Pregestational Diabetes Mellitus, Vol. 105, No. 3, March 2005.
- 158 ACOG Practice Bulletin No. 137, Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2013
- 159 Boyd ME, Usher RH, McClean FH. Fetal macrosomia: prediction, risks, and proposed management. *Obstet Gynecol* 1983;(61):715-22.
- 160 Chatfield J. ACOG Issues Guidelines on Fetal Macrosomia. *Am Fam Physician*. 2001;64(1):169-170.
- 161 Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet* 2013;381(9865):476-83.
- 162 Landon MB, Catalano PM, Gabbe SG. Diabetes mellitus in Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JI (Ed), *Obstetrics, Normal and Problem Pregnancies* (4th ed).2002:1089-1097.
- 163 Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, et al. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350.311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111(1):9-14.
- 164 Zhang X, Decker A, Platt RW et al. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia, *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):517e1-6.
- 165 Ju H, Chadha Y, Donovan T, et al. Fetal macrosomia and pregnancy outcomes. *Aust N Z J ObstetGynaecol*. 2009;49(5):504-9.
- 166 Irion O, Boulvain M. Induction of labour for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1998, Issue 2. Art. No.:938.
- 167 Gonen O, Rosen DJD, Dolfin Z, et al. Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997;(89):913-7.
- 168 Tey A, Eriksen NL, Blanco JD. A prospective randomized trial of induction versus expectant management in nondiabetic pregnancies with fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;(172):293.
- 169 Kean LH. Leave alone or induce for the big baby (LIBBY). *National Research Register* 2000.
- 170 Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Jun 27;385(9987):2600-5.
- 171 AOGOI LineeGuida – Macrosomia Gravidanza Post-Termine, 2007.
- 172 NICE. Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. London: RCOG 2011 Sep.
- 173 Barrett JF, Ritchie WK. Twin delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002 Feb;16(1):43-56.
- 174 Resch B. Preterm twin and triplet pregnancies are at increased risk for the development of cystic periventricular leukomalacia. *Eur J Paediatric Neurology*, 2012.
- 175 Young BC, Wylie BJ, Effects of twin gestation on maternal morbidity. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):162-8.
- 176 Adler-Levy Y, Lunenfeld E, Levy A. Obstetric outcome of twin pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;133(2):173-8.
- 177 Dodd JM, Deussen AR, Grivell RM, et al. Elective birth at 37 weeks' gestation for women with an uncomplicated twin pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.:3582.
- 178 Dodd JM, Crowther CA, Haslam RR, et al. Elective birth at 37 weeks of gestation versus standard care for women with an uncomplicated twin pregnancy at term: the twins timing of birth randomised trial. *BJOG*. 2012;119(8):964-73.
- 179 Suzuki S, Otsubo Y, Sawa R, et al. Clinical trial of induction of labor versus expectant management in twin pregnancy. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2000;(49):24-7.
- 180 Saccone G, Berghella V. Planned delivery at 37 weeks in twins: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;(26):1-5.
- 181 Taylor M, Rebarber A, Saltzman DH, et al. Induction of labor in twin compared with singleton pregnancies. *Obstet Gynecol* 2012;120:297-301.
- 182 Sau A, Chalmers S, Shennan AH, et al. Vaginal delivery can be considered in monochorionic diamniotic twins *BJOG*. 2006;113(5):602-4.
- 183 Weisz B, Hogen L, Yinon Y, et al. Mode of delivery and neonatal outcome in uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(12):2721-4.

-
- 184 Garabedian C, Poulain C, Duhamel A, et al. Intrapartum management of twin pregnancies: are uncomplicated monochorionic pregnancies more at risk of complications than dichorionic pregnancies? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(3):301-7.
- 185 RCOG Guidelines, Multiple pregnancy: the management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. Sep 2011.
- 186 RCOG. Management of monochorionic twin pregnancy. Green-top Guideline No. 51.
- 187 NICE. Induction of labour. Clinical guideline 70. July 2008.
- 188 Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Induction of labor. In *Williams Obstetrics* (22nd edn) McGraw-Hill: NY. 2005:536-545.
- 189 SLOG. Raccomandazioni per l'induzione del travaglio di parto a termine e nella gravidanza protratta. Ed. 2011.
- 190 Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, Issue 4. Art. No. 3101.
- 191 Kelly AJ, Malik S, Smith L, et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Sys Rev* 2009, Issue 4. Art. No. 3101.
- 192 Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 6. Art. No.:3101.
- 193 Hughes EG, Kelly AJ, Kavanagh J. Dinoprostone vaginal insert for cervical ripening and labor induction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;97:847-55.
- 194 RCOG. Induction of labour. Evidence based clinical guideline n°9, 2001
- 195 Triglia MT, Palamara F, Lojacono A, et al. 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;89:651-7.
- 196 Strobelt N, Meregalli V, Ratti M, et al. 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;85(3):302-5.
- 197 Boulvain M, Kelly AJ, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:6971.
- 198 Leduc D, Biringier A, Lee L, et al. Induction of Labour. SOGC Clinical Practice Guideline No. 296, Sep 2013. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(9).
- 199 Bakker JJH, van der Goes BY, Pel M, et al. Morning versus evening induction of labour for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 2. Art. No.:7707.
- 200 ACOG. Induction of labor. Practice Bulletin No. 107. *Obstet Gynecol* 2009;(114):386-97.
- 201 WHO recommendations for Induction of labour, 2011.
- 202 Alfirevic Z1, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):1338.
- 203 Wing DA, Miller H, Parker L, et al. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117(3):533-41.
- 204 Souza AS, Amorim MM, Feitosa FE. Comparison of sublingual versus vaginal misoprostol for the induction of labour: a systematic review. *BJOG.* 2008;115(11):1340-9.
- 205 Cheung PC, Yeo EL, Wong KS, et al. Oral misoprostol for induction of labor in prelabor rupture of membranes (PROM) at term: a randomized control trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(9):1128-33.
- 206 Wing DA, Brown R, Plante LA, et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):201-9.
- 207 Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h217.
- 208 AGENAS. Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico. Linee guida nazionali di riferimento. Giugno 2004.
- 209 Leake RD, Weitzman RE, Fisher DA. Pharmacokinetics of oxytocin in the human subject. *Obstet Gynecol* 1980;(56):701-4.
- 210 Seitchik J, Amico J, Robinson AG, et al. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gyneol* 1984;(150):225-8.

-
- 211 Seitchik J, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. II Uterine activity data. *Am J Obstet Gynecol* 1983;(145):526-9.
- 212 ACOG. Induction of labor. Practice Bulletin No. 107. *Obstet Gynecol* 2009;(114):386-97.
- 213 Leduc D, Biringer A, Lee L, et al. Induction of Labour. SOGC Clinical Practice Guideline No. 296, Sep 2013. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(9).
- 214 NICE. Induction of labour. Clinical guideline 70. July 2008.
- 215 SLOG. Raccomandazioni per l'induzione del travaglio di parto a termine e nella gravidanza protratta. Ed. 2011.
- 216 Liston R, Sawchuck D, Young D. Fetal Health Surveillance Consensus Committee. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. Chapter 2: intrapartum fetal surveillance [SOGC clinical practice guideline no 107]. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29(9 Suppl 4):S26-S44.
- 217 Zhang J, Branch DW, Ramirez MM, et al. Oxytocin regimen for labor augmentation, labor progression, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 1):249-56.
- 218 Kenyon S, Tokumasu H, Dowswell T, et al. High-dose versus low-dose oxytocin for augmentation of delayed labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):7201.
- 219 Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):9701.
- 220 Pakta JH, Johnston AK. High- versus low-dose oxytocin for augmentation or induction of labour. *Annals of Pharmacotherapy* 2005;(39):95-101.
- 221 RCOG. Induction of labour. Evidence-based clinical guideline n°9, 2001.
- 222 Bakker JJH, van der Goes BY, Pel M, et al. Morning versus evening induction of labour for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 2. Art. No.:7707.
- 223 Kelly AJ, Malik S, Smith L, et al. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No.:3101.
- 224 Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 4. Art. No.:3246.
- 225 Parazzini F, Benedetto C, Danti L, et al. A randomized comparison of vaginal prostaglandin E2 with oxytocin plus amniotomy for induction of labour in women with intermediately ripe cervixes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998; 81(1):15-20.
- 226 Nachum Z, Garmi G, Kadan Y, et al. Comparison between amniotomy, oxytocin or both for augmentation of labor in prolonged latent phase: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;(8):136.
- 227 Dare MR, Middleton P, Crowther CA, et al. Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1. Art. No.:5302.
- 228 Clark SL, Belfort MA, Saade GA, et al. Implementation of a conservative, checklist driven protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;(197):480.e1-5.
- 229 Clark SL, Simpson KR, Knox GE, et al. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 2009;(200):35.e1-6.
- 230 Freeman RA, Nageotte M. A protocol for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 2007;(197):445-6.
- 231 Rouse DJ, Owen J, Hauth JC. Active phase labor arrest: Oxytocin augmentation for at least 4 hours. *Obstet Gynecol* 1999;(93):323-7.
- 232 Daniel-Spiegel E, Weiner Z, Ben-Shlomo I, et al. For how long should oxytocin be continued during induction of labour? *BJOG* 2004;(111):331-4.
- 233 Diven LC, Rochon ML, Gogle J, et al. Oxytocin discontinuation during active labor in women who undergo labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(6):471.e1-8.
- 234 Flannely GM, Turner MJ, Rassmussen MJ, et al. Rupture of the uterus in Dublin; an update. *J Obstet Gynaecol* 1993;(13):440-3.
- 235 Johnson N, van Oudgaarden E, Montague I, et al. The effect of oxytocin-induced hyperstimulation on fetal oxygenation. *BJOG* 1994;(101):805-7.
- 236 Jonsson M, Nordén-Lindeberg S, Ostlund I, et al. 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.
- 237 Belghiti J, Kayem G, Dupont C, et al. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open* 2011;(1):e514.

-
- 238 Institute for Safe Medical Practices. High alert medications. Available at: www.ismp.org. Accessed on January, 2015.
- 239 Clark SL, Belfort MA, Dildy GA. Reducing obstetric litigation through alterations in practice patterns- experience with 189 closed claims. *Am J Obstet Gynecol* 2006;(195):118.
- 240 Strunk AL, Esser L. Overview of the 2003 survey of professional liability. ACOG clinical review. Vol 9, Nov-Dec 2004, Washington, DC.
- 241 NHS Litigation Authority. Ten Years of Maternity Claims. An Analysis of NHS Litigation Authority Data. October 2012.
- 242 Leduc D, Biringier A, Lee L, et al. Induction of Labour. SOGC Clinical Practice Guideline No. 296, Sep 2013 *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(9):840-60.
- 243 WHO recommendations for Induction of labour. 2011.
- 244 Cromi A, Ghezzi F, Uccella S, et al. A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):125.e1-7.
- 245 Jagielska I, Kazdepka-Ziemińska A, Janicki R, et al. Evaluation of the efficacy and safety of Foley catheter pre-induction of labor. *Ginekol Pol*. 2013 Mar;84(3):180-5.
- 246 Jozwiak M, Oude Rengerink K, Ten Eikelder ML, 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. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Sep;170(1):137-45.
- 247 Fox NS, Saltzman DH, Roman AS, et al. Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. *BJOG*. 2011 May;118(6):647-54.
- 248 Rossard L, Arlicot C, Blasco H, et al. Cervical ripening with balloon catheter for scared uterus: a three-year retrospective study. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2013 Sep;42(5):480-7.
- 249 Sarreau M, Leufflen L, Monceau E, et al. Balloon catheter for cervical ripening on scarred uterus with unfavorable cervix: multicenter retrospective study of 151 patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43(1):46-55.
- 250 Jozwiak M1, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):1233.
- 251 Sciscione AC. Methods of cervical ripening and labor induction: mechanical. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(2):369-76.
- 252 Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, et al. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):177-87.
- 253 Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, et al. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011;27(11):84
- 254 SLOG. Raccomandazioni per l'induzione del travaglio di parto a termine e nella gravidanza protratta. Ed. 2011.
- 255 ACOG. Induction of labor. Practice Bulletin No. 107. *Obstet Gynecol* 2009;(114):386-97.
- 256 Pennell C, Henderson J, O'Neill M, et al. Induction of labour in nulliparous women with an unfavourable cervix: a randomised controlled trial comparing double and single balloon catheters and PGE2 gel. *BJOG* 2009 Oct;(116):1443-52.
- 257 Salim R, Zafran N, Nachum Z, et al. Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011 Jul;118(1):79-86.
- 258 Bujold E, Blackwell SC, Gauthier RJ. Cervical ripening with transcervical foley catheter and the risk of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2004;(103):18-23.
- 259 Lamourdedieu C, Gnisci A, Agostini A. Risk of uterine rupture after cervical ripening with ballon catheter on uterus with previous cesarean section. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015 Doi : 10.1016/j.jgyn.2015.06.001.
- 260 Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD009792. DOI: 10.1002/14651858.CD009792.pub2.
- 261 Leduc D, Biringier A, Lee L, et al. Induction of Labour. SOGC Clinical Practice Guideline No. 296, Sep 2013. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(9):840-60.
- 262 ACOG. Induction of labor. Practice Bulletin No. 107. *Obstet Gynecol* 2009;(114):386-97.

-
- 263 NICE. Induction of labour. Clinical guideline 70. July 2008.
- 264 WHO recommendations for Induction of labour. 2011.
- 265 AGENAS. Assistenza alla gravidanza e al parto fisiologico. Linee guida nazionali di riferimento. Giugno 2004.
- 266 Bricker L, Luckas M. Amniotomy alone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, Issue 4. Art. No.:2862.
- 267 Macones GA, Cahill A, Stamilio DM, et al. The efficacy of early amniotomy in nulliparous labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;(207):403.e1-5.
- 268 Lee SM, Lee KA, Lee J, et al. Early rupture of membranes after the spontaneous onset of labor as a risk factor for cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010Feb;148(2):152-7.
- 269 Smyth RMD, Markham C, Dowswell T. Amniotomy for shortening spontaneous labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. Art. No.:6167.
- 270 Clark SL, Simpson KR, Knox GE, et al. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* 2009;(200):35.e1-6.
- 271 Howarth G, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001, Issue 3. Art. No.:3250.
- 272 Takahashi T, Marcus B, Scheerer RG, et al. A new model for objective assessment of cervical ripening: the effect of prostaglandin E2 and prelabor contractility. *Am J Obstet Gynecol* 1991;(164):1115-8.
- 273 McColgin SW, Bennett WA, Roach H, et al. Parturitional factors associated with membrane stripping. *Am J Obstet Gynecol* 1993;(169):71-7.
- 274 Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):451.
- 275 Hill MJ, McWilliams GD, Garcia-Sur D, et al. The effect of membrane sweeping on prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;(111):1313-9.
- 276 Hamdan M, Sidhu K, Sabir N, et al. Serial membrane sweeping at term in planned vaginal birth after cesarean: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009Oct;114(4):745-51.
- 277 Tan PC, Jacob R, Omar SZ. Membrane sweeping at initiation of formal labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006Mar;107(3):569-77.
- 278 Foong LC, Vanaja K, Tan G, et al. Membrane sweeping in conjunction with labor induction. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4):539-42.
- 279 ACOG. Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. Practice Bulletin No. 106. *Obstet Gynecol* 2009;(114):192.
- 280 Bakker PC, Kurver PH, Kuik DJ, et al. Elevated uterine activity increases the risk of fetal acidosis at birth. *Am J Obstet Gynecol* 2007;(196):313.e1.
- 281 Jonsson M, Nordén-Lindeberg S, Ostlund I, et al. Acidemia at birth, related to obstetric characteristics and to oxytocin use, during the last two hours of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;(87):745.
- 282 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):34.e1.
- 283 Peebles DM, Spencer JA, Edwards AD, et al. Relation between frequency of uterine contractions and human fetal cerebral oxygen saturation studied during labour by near infrared spectroscopy. *BJOG* 1994;(101):44.
- 284 Heuser CC, Knight S, Esplin MS, et al. Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:32.e1.
- 285 Flannelly GM, Turner MJ, Rassmussen MJ, et al. Rupture of the uterus in Dublin: An update. *J Obstet Gynaecol* 1993;(13):440.
- 286 Catanzarite V, Cousins L, Dowling D, et al. Oxytocin-associated rupture of an unscarred uterus in a primigravida. *Obstet Gynecol* 2006;(108):723.
- 287 Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.
- 288 Brummer HC. Interaction of E prostaglandins and syntocinon on the pregnant human myometrium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;(78):305.

-
- 289 Gillespie A. Interrelationship between oxytocin (endogenous and exogenous) and prostaglandins. *Adv Biosci* 1973;(9):761.
- 290 Wikland M, Lindblom B, Hammarström S, Wiqvist N. The effect of prostaglandin I on the contractility of the term pregnant human myometrium. *Prostaglandins* 1983;(26):905.
- 291 Baguma-Nibasheka M, Wentworth RA, et al. Differences in the in vitro sensitivity of ovine myometrium and mesometrium to oxytocin and prostaglandins E2 and F2alpha. *Biol Reprod* 1998;(58):73.
- 292 Chan WY. Uterine and placental prostaglandins and their modulation of oxytocin sensitivity and contractility in the parturient uterus. *Biol Reprod* 1983;(29):680.
- 293 Mozurkewich EL, Chilmigras JL, Berman DR, et al. Method of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2011;(11):84.
- 294 Mozurkewich EL, Loto OM, Ikuomola AA, et al. Comparative study of the outcome of induction of labor using 25mcg and 50 mcg of vaginal misoprostol. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;(25):2359-62.
- 295 Wing DA, Miller H, Parker L, et al. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;(117):533-41.
- 296 Stephenson ML, Poweres BL, Wing DA. Fetal heart rate and cardiotocographic abnormalities with varying dose misoprostol vaginal inserts. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;(26):127-31.
- 297 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):111.
- 298 Pullen KM, Riley ET, Waller SA, et al. Randomized comparison of intravenous terbutaline vs nitroglycerin for acute intrapartum fetal resuscitation. *Am J Obstet Gynecol* 2007;(197):414.e1.
- 299 De Heus R, Mulder EJH, Derks JB, et al. Acute tocolysis for uterine activity reduction in term labor. A review. *Obstet Gynecol Surv* 2008;(63):383-8.
- 300 NICE - Induction of labour. Clinical guideline 70. July 2008
- 301 Porreco RP, Clark SL, Belfort MA, et al. The changing specter of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2009;(200):269.e1.
- 302 Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, et al. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* 2006;(368):1444.
- 303 Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;(24):255.
- 304 **Whalley PJ, Pritchard JA. Oxytocin and water intoxication.** *JAMA* 1963;(186):601.
- 305 Feeney JG. Water intoxication and oxytocin. *BMJ* 1982;(285):243.
- 306 Thomas JS, 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):116.
- 307 Svanström MC, Biber B, Hanes M, et al. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylethylmethylol during caesarean section. *Br J Anaesth* 2008;(100):683.
- 308 Bhattacharya S, Ghosh S, Ray D, et al. Oxytocin administration during cesarean delivery: randomized controlled trial to compare intravenous bolus with intravenous infusion regimen. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013;(29):32.
- 309 In JH, Choi JW, Jung HS, 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):290.
- 310 Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):1338.
- 311 Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, et al. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2008;(199):177.
- 312 Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, et al. Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(3):1233.
- 313 ACOG. Patient Safety Checklist no. 5: scheduling induction of labor. *Obstet Gynecol* 2011;118(6):1473-4.
- 314 Rhinehart-Ventura J, Eppes C, Sangi-Haghpeykar H, et al. Evaluation of outcomes after implementation of an induction-of-labor protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2014Sep;211(3):301.
- 315 NICE - Induction of labour. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 70. July 2008.

-
- 316 Induction of labor. ACOG Practice Bulletin No. 107. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;114:386-97.
- 317 SOGC Clinical Practice Guideline: Induction of Labour. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(9).
- 318 WHO recommendations for Induction of labour. World Health Organization 2011.
- 319 Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Induction of labour. 2011. Printed online URL: <http://www.health.qld.gov.au/qcg>.
- 320 Heuser CC, Knight S, Esplin MS, et al. Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:32.e1-6.
- 321 Clark S, Belfort M, Saade G, et al. Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:480.e1-480.e5.
- 322 Clark SL, Meyers JA, Frye DK, et al. Recognition and response to electronic fetal heart rate patterns: impact on newborn outcomes and primary cesarean delivery rate in women undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:494.e1-6.
- 323 NICE - Intrapartum care: care of healthy women and their babies during childbirth. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 190. December 2014.
- 324 Bakker JJ, Janssen PF, van Halem K, van der Goes BY, Papatsonis DN, van der Post JA, Mol BW. Internal versus external tocodynamometry during induced or augmented labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 3;8:CD006947. doi: 10.1002/14651858.CD006947.pub3. Review. PubMed PMID: 23913521.
- 325 Bakker JJ, Verhoeven CJ, Janssen PF et al. Outcomes after internal versus external tocodynamometry for monitoring labor. *N Engl J Med*. 2010 Jan 28;362(4):306-13.
- 326 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline 62. March 2008.
- 327 Mandruzzato G, Alfirevic Z, Chervenak F, et al. Guidelines for the management of postterm pregnancy. *J Perinat Med*. 2010; 38(2):111-9.
- 328 Gülmezoglu A, Crowther C, Middleton P. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; Issue 4.
- 329 ACOG. Antepartum fetal surveillance. Technical Bulletin Number 188. *Int J Gynecol Obstet* 1994;(44):289-94.
- 330 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline 62. March 2008.
- 331 ACOG. Management of post-term pregnancy. Practice Bulletin No. 55. *Obstet Gynecol* 2004;(104):639-46.
- 332 Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, et al. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1).