

## Opinione degli esperti n. 63 (sostituisce la n. 49)

Commissione di garanzia della qualità  
 Presidente Prof. Dr. Daniel Surbek

### Induzione del parto con misoprostolo

Autori: D. Surbek, I. Hösli, O. Irion, R. Zimmermann, Y. Vial

**Il misoprostolo (un analogo della prostaglandina E1) è utilizzato da parecchi anni per l'induzione del parto, sulla base di un buon livello di evidenza dimostrato nel corso di vari studi. Al contrario della prostaglandina E2, il misoprostolo non è stato ancora registrato per questa indicazione né in Svizzera né nella maggior parte dei paesi europei. È stato temporaneamente commercializzato un preparato omologato (Misodel®), che tuttavia la casa farmaceutica stessa ha ritirato dal mercato dopo qualche anno per ragioni economiche.\* Data la disponibilità di farmaci a base di prostaglandina E2 (Propess®, Prostin® compresse vaginali), omologati specificamente per l'induzione del travaglio, l'utilizzo off-label del misoprostolo per questa indicazione deve essere oggetto di particolari precauzioni: indicazione corretta, obbligo di informare sull'utilizzo off-label del prodotto e sulle opzioni terapeutiche alternative, monitoraggio stretto della madre e del nascituro in regime di ricovero ospedaliero.**

\*Misodel® sarà ritirato dal mercato svizzero nell'autunno 2019, ma secondo Swissmedic potrà essere utilizzato fino alla data di scadenza nel 2021.

Il misoprostolo è un analogo sintetico della prostaglandina E1, omologato in Svizzera per il trattamento delle ulcere gastriche e duodenali alla dose di 800 µg/die per os (Cytotec® compresse da 200 µg, Arthrotec® in associazione a diclofenac). Conformemente al foglio illustrativo, la sua somministrazione è controindicata nelle donne gravide a causa del suo potente effetto uterotonico (1). Swissmedic ha tuttavia riconosciuto da parecchi anni la sua utilità terapeutica in ostetricia e ne ha autorizzato la somministrazione in particolare nei casi di interruzione di gravidanza nel 1° trimestre (foglio illustrativo di Mifegyne®) (1). Ormai il misoprostolo, MisoOne® compresse da 400 µg, è autorizzato in Svizzera per l'indicazione dell'interruzione di gravidanza fino al 49° giorno di amenorrea.

L'OMS ha incluso il misoprostolo nell'elenco dei farmaci essenziali (2) in ragione del suo favorevole profilo efficacia / effetti collaterali in ostetricia, della sua buona conservazione a temperatura ambiente e del suo prezzo basso, che lo rende molto accessibile. Il misoprostolo è raccomandato anche dalla International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) e dall'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) per diverse indicazioni durante la gravidanza e il post-parto (3-5).

Numerosi studi randomizzati condotti su oltre 30 000 donne gravide hanno messo a confronto il misoprostolo con la prostaglandina E2 e hanno dimostrato un'efficacia leggermente superiore del misoprostolo (aumento del tasso di parti vaginali, diminuzione del tasso di parti cesarei) (6). Al contrario della prostaglandina E2, il misoprostolo non causa broncocostrizione e può quindi essere utilizzato nelle pazienti asmatiche.

Con il misoprostolo si manifestano un po' più di frequente effetti indesiderati come polisistolia, presenza di meconio nel liquido amniotico, alterazioni del CTG, ma senza che ciò influenzi la modalità del parto o l'esito neonatale. Non si osserva invece un aumento della frequenza di effetti indesiderati gravi, come rottura dell'utero e complicanze neonatali, tranne nei casi di cesarei pregressi (aumento del rischio di rottura dell'utero con il misoprostolo!) (12). Si tratta, tuttavia, di un'affermazione non confermata in via definitiva data la rarità della comparsa di questi effetti (6,7).

Il 1° marzo 2018, Cytotec® è stato ritirato dal mercato in Francia (così com'era già avvenuto in Germania) a causa dei timori della casa farmaceutica stessa riguardo alla sicurezza e alla gravità degli effetti indesiderati osservati in occasione dell'induzione del parto nel contesto dell'utilizzo off-label (13). Contemporaneamente, le autorità sanitarie francesi hanno omologato per l'induzione del travaglio un prodotto già autorizzato nei paesi nordici: Angusta® (misoprostolo in compresse da 25 µg). L'omologazione ufficiale è tuttavia fortemente limitata: il farmaco deve essere somministrato esclusivamente per os alla dose di 25 µg ogni 2 ore o di 50 µg ogni 4 ore (dose massima: 200 µg nelle 24 h), unicamente in ambito ospedaliero e solo se non sono disponibili altri metodi di induzione (14). La forte restrizione applicata dalla Francia è motivata dall'assenza di prove dell'innocuità di Angusta® 25 µg (tutti i dati clinici si riferiscono a Cytotec® o ad altri preparati a base di misoprostolo) rispetto ai prodotti omologati a base di prostaglandina E2, come Propess® e Prostin®, e dalla mancanza di evidenze per la bioequivalenza con Cytotec®.

Livello di evidenza

lb

la

la

la

lb

llb

In linea di massima, per la somministrazione off-label del misoprostolo bisogna tenere conto anche dell'economicità, perché i costi (a seconda della preparazione galenica) sono generalmente più bassi rispetto ai preparati registrati a base di prostaglandina E2. A questo riguardo, il misoprostolo risponde meglio ai criteri EAE (efficacia, appropriatezza, economicità) previsti dalla legge federale sull'assicurazione malattie (LAMal): è leggermente più efficace per un profilo di rischio largamente comparabile e una migliore economicità.

Gli utilizzi off-label dei farmaci in Svizzera sono autorizzati, ma implicano una maggiore responsabilità dei medici e un maggior obbligo di informazione (consultare anche le raccomandazioni della SSGO, l'Opinione degli esperti n. 23) (9). Data la disponibilità in Svizzera di preparati omologati per l'induzione del travaglio, si raccomanda di informare per iscritto le gestanti dell'utilizzo off-label e delle alternative possibili (preparati a base di prostaglandina E2 e sonde a palloncino).

Ricordiamo infine che, indipendentemente dal farmaco utilizzato per l'induzione, in rari casi possono manifestarsi effetti indesiderati gravi per la madre e il nascituro. Il ricorso a farmaci che stimolano le contrazioni deve perciò sempre avvenire in regime di ricovero ospedaliero, adottando le necessarie misure di monitoraggio e protezione.

**Preparazione di compresse orali o vaginali a base di misoprostolo:** rammentiamo a questo proposito che il misoprostolo è sensibile all'umidità e si degrada al momento del frazionamento delle compresse di Cytotec®. Si raccomanda dunque vivamente di affidare la preparazione delle compresse orali o vaginali esclusivamente alle farmacie, che devono garantire il contenuto di principio attivo e la stabilità del prodotto.

**Si raccomanda di rispettare i punti essenziali seguenti per evitare complicanze gravi nel quadro dell'induzione del travaglio di parto con misoprostolo.**

- **Presenza di un'indicazione chiara per l'induzione del parto, con cervice immatura (score di Bishop  $\leq$  6).**
- **La somministrazione di misoprostolo per via vaginale deve avvenire a una dose iniziale di 25  $\mu$ g e può essere ripetuta a intervalli di 3-6 ore (fino a un massimo di 8 dosi). In situazioni particolari, il misoprostolo può essere somministrato per via vaginale a una dose di 50  $\mu$ g ogni 6 ore (fino a un massimo di 6 dosi); questo dosaggio comporta polisistolia e alterazioni del CTG più frequenti.**
- **La somministrazione di misoprostolo per via orale deve avvenire a una dose iniziale compresa tra 20 e 50  $\mu$ g ogni 2-4 ore (fino a un massimo di 200-300  $\mu$ g/die) (8, 10). Le modalità di somministrazione per via orale o vaginale presentano profili di efficacia / effetti collaterali comparabili; alcuni autori preferiscono la via orale (6,7), altri quella vaginale (15).**
- **La somministrazione concomitante di misoprostolo e ossitocina o altre prostaglandine non è consentita.**
- **In caso di induzione del parto con misoprostolo (come del resto anche con prostaglandina E2), è obbligatorio il monitoraggio continuo della madre e del nascituro in ambito ospedaliero. La clinica deve poter garantire l'effettuazione tempestiva di un cesareo d'urgenza in caso di necessità.**
- **Pregressi interventi chirurgici a carico dell'utero (cesareo, ecc.) costituiscono una controindicazione assoluta all'impiego del misoprostolo. Si raccomanda inoltre prudenza nelle multipare con tre parti vaginali o più a termine e in caso di gravidanza gemellare, perché aumenta il rischio di rottura dell'utero.**
- **Se il parto non entra nella fase attiva dopo un ciclo completo di induzione, la situazione deve essere valutata individualmente con la paziente ed è opportuno prevedere la somministrazione di un altro preparato o di ricorrere a un metodo alternativo di induzione o a un cesareo.**
- **La preparazione del farmaco alle dosi corrette è di competenza delle farmacie. Il semplice frazionamento di Cytotec® non deve essere effettuato senza controllo farmaceutico della quantità di principio attivo e della stabilità del prodotto.**
- **Si raccomanda di informare per iscritto la paziente dell'utilizzo off-label del misoprostolo e dei metodi di induzione alternativi (prostaglandina E2, sonda a palloncino) (consultare anche l'opinione degli esperti n. 23).**

In linea di massima, attualmente si raccomanda di fornire alle pazienti un'informativa scritta ed esauriente sull'induzione del travaglio, sui vantaggi e sui rischi (compresa la rottura dell'utero), quale che sia il metodo previsto.

lb

Data: 31 luglio 2019

## Bibliografia

1. Arzneimittelkompendium der Schweiz. Documed AG Basel, 2010.
2. WHO Model list of essential medicines. 16th list, March 2009 (Unedited version – 30 April 2009).
3. Weeks A and Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007. 99 Suppl 2: p. S156-9.
4. Elati A and Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG*, 2009. 116 Suppl 1: p. 61-9.
5. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol*, 2009. 114(2 Pt 1): p. 386-97.
6. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM and Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. 10: p. CD000941.
7. Alfirevic Z and Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: p. CD001338.
8. Weeks A et al. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007. 99 Suppl 2: p. S194-7.
9. Surbek D. et al. Off-label use" von Arzneimitteln in Gynäkologie und Geburtshilfe. Expertenbrief Nr. 23, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2007
10. Dällenbach et al: Oral misoprostol or baginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial, *Am J Obstet Gynecol*, 2003;188:162-7
11. Surbek D.V., Bösiger H., Hösli I., Pavic N., Holzgreve W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal Misoprostol and Prostaglandin E2 to induce labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1018-23
12. Surbek D.V. Misoprostol for labor induction in term pregnancy. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2007; 3: 25-9
13. Casassus B. Misoprostol drug to be withdrawn from French market. *Lancet* 2017; published online Nov 16. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32908-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32908-2).
14. French National Authority for Health, April 2018 [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-03/angusta\\_summary\\_ct168291.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-03/angusta_summary_ct168291.pdf)
15. Handal-Orefice RC et al. Oral or Vaginal Misoprostol for Labor Induction and Cesarean Delivery Risk. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 10–6

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
<b>Ia</b> Evidenza ottenuta da meta-analisi di studi controllati e randomizzati.	<b>A</b> In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
<b>Ib</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	
<b>Ila</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.	<b>B</b> Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza Ila, Ilb, III).
<b>Ilb</b> Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	
<b>III</b> Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	<b>C</b> Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).
<b>IV</b> Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	<input checked="" type="checkbox"/> <b>Buona pratica</b> La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines n. 44, 2006)

Bibliografia: presso gli autori

Dichiarazione di conflitti di interessi:

Daniel Surbek: conferenze e Advisory Board Ferring  
 Irene Hösli: conferenze e Advisory Board Ferring  
 Olivier Irion: nessuno  
 Roland Zimmermann: nessuno  
 Yvan Vial: nessuno

*La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia.*

*Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.*