



# Ministero della Salute

## **LINEE DI INDIRIZZO SULLA INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA con mifepristone e prostaglandine**

**elaborate dalla**

**Commissione avente la finalità di predisporre le Linee Guida sulla modalità di utilizzo del farmaco RU-486 e di definire le modalità per la raccolta dei dati utili al monitoraggio del suo impiego.**

Presidente: Dott. Fabrizio Oleari	Direttore generale – Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria
Componenti: Dott. Filippo Palumbo	Capo dipartimento – Dipartimento della Qualità
Dott.ssa Rossana Ugenti	Direttore generale – Direzione Generale Sistema Informativo
Gen.le Cosimo Piccinno	Comandante Carabinieri per la Tutela della Salute
Dott.ssa Lucia Lispi	Direttore Ufficio VI - Direzione Generale programmazione sanitaria e principi etici di sistema - Ministero della Salute
Dott. Fulvio Moirano	Direttore generale – Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
Dott. Giovan Battista Ascone	Direttore Ufficio X - Direzione Generale prevenzione sanitaria - Ministero della Salute
Funzioni di segreteria : Dott.ssa Sara Terenzi	Dirigente medico Ufficio X - Direzione Generale prevenzione sanitaria - Ministero della Salute

**Approvate in data 24 giugno 2010**

## **LINEE DI INDIRIZZO SULLA INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA con mifepristone e prostaglandine**

### **Premessa**

Uno dei profili cruciali dell'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico riguarda la verifica di compatibilità e di coerenza con i principi e i parametri di sicurezza posti dalla legge n. 194 del 1978. Le questioni tecniche, cioè le modalità di somministrazione, la sorveglianza su eventi avversi ed effetti collaterali, i dati epidemiologici e il *follow up*, sono infatti strettamente intrecciate alla questione politica fondamentale, cioè il rispetto della legge n. 194 del 1978.

Come già segnalato dal Consiglio Superiore di Sanità la procedura di IVG farmacologica si articola in diverse fasi, con un'estrema variabilità riguardo ai tempi e alle modalità con cui l'espulsione e lo svuotamento della cavità uterina vengono completati. Di conseguenza, perché l'IVG con metodo farmacologico sia ricondotta alle modalità previste dalla normativa italiana, essa deve avvenire, in ogni sua fase, fino a completamento della procedura, all'interno di una delle strutture indicate dall'articolo 8 della citata legge n. 194.

Sempre il Consiglio Superiore di Sanità ha ritenuto necessario, per rispettare le basi giuridiche enunciate nella legge n. 194, il regime di ricovero ordinario (che prevede l'assegnazione di un posto letto e la permanenza continuativa della paziente con pernottamento nella struttura ospedaliera) per l'intera procedura abortiva, nelle sue diverse fasi.

Infatti, nel primo parere del CSS, del 18 marzo 2004 (Allegato 1), si afferma che "*i rischi connessi all'interruzione farmacologica della gravidanza si possono considerare equivalenti alla interruzione chirurgica solo se l'interruzione di gravidanza avviene in ambito ospedaliero*", e tra le motivazioni addotte si citano "*la non prevedibilità del momento in cui avviene l'aborto*" e "*il rispetto della legislazione vigente che prevede che l'aborto avvenga in ambito ospedaliero*".

Il secondo parere del CSS, espresso il 20 dicembre 2005 (Allegato 2), stabilisce che "*l'associazione di mifepristone e misoprostolo deve essere somministrata in ospedale pubblico o in altra struttura prevista dalla predetta legge e la donna deve essere ivi trattenuta fino ad aborto avvenuto*".

Il regime di ricovero attiva una procedura che viene chiusa al termine del percorso terapeutico. La presa in carico da parte del servizio inizia dal momento in cui la paziente è entrata in ospedale ed è stata registrata con il suo documento, di almeno sette giorni di validità, di richiesta di interruzione volontaria della gravidanza e fino al momento in cui non è avvenuta l'espulsione del prodotto del concepimento, il servizio ne è responsabile.

L'AIFA, inoltre, sempre nel rispetto della legge n. 194/78, ha ammesso il mifepristone soltanto a dispensazione ospedaliera, prevedendone l'assunzione in ospedale o in struttura sanitaria prevista dalla normativa e di fronte al medico, che deve accertarsi che la paziente ingoi la compressa.

In particolare, poi, con la delibera AIFA n. 14 del 30 luglio 2009, (Allegato 3) si è deliberato l'approvazione per l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco mifepristone (Mifegyne).

Tale delibera delinea *"i vincoli del percorso di utilizzo del farmaco e del monitoraggio dei relativi rischi ed esiti"*: in particolare *"l'utilizzo del farmaco è subordinato al rigoroso rispetto della legge n. 194 del 1978 a garanzia e a tutela della salute della donna; in particolare deve essere garantito il ricovero in una delle strutture sanitarie individuate dall'art. 8 della legge n. 194 del 1978 dal momento dell'assunzione del farmaco fino alla verifica dell'espulsione del prodotto del concepimento. Tutto il percorso abortivo deve avvenire sotto la sorveglianza di un medico del servizio ostetrico ginecologico cui è demandata la corretta informazione sull'utilizzo del medicinale, sui farmaci da associare, sulle metodiche alternative e sui possibili rischi connessi, nonché l'attento monitoraggio onde ridurre al minimo le reazioni avverse segnalate, quali emorragie, infezioni ed eventi fatali. Con particolare riguardo alle possibili reazioni avverse, tenuto conto anche del riassunto delle caratteristiche del prodotto approvato dall'Agenzia europea del farmaco, della citata nota dell'ufficio di farmacovigilanza del 29 luglio 2009 nonché della bibliografia disponibile, che avvertono sui rischi teratogeni connessi alla possibilità del fallimento dell'interruzione farmacologica di gravidanza e del sensibile incremento del tasso di complicazioni in relazione alla durata della gestazione, l'assunzione del farmaco deve avvenire entro la settima settimana di amenorrea"*.

Peraltro l'autorizzazione alla immissione in commercio della specialità medicinale ha seguito la procedura di mutuo riconoscimento: il mancato rispetto della legge 194 potrebbe far applicare la clausola di salvaguardia dell'articolo 4, comma 4, della direttiva comunitaria 2001/83/CE. Infatti, uno degli aspetti per il quale si può andare in deroga al mutuo riconoscimento è la materia sulla quale prevale la legislazione nazionale come, ad esempio, la contraccezione e l'interruzione di gravidanza regolate dalla legge n. 194 del 1978, così come già segnalato (Allegato 4) dal Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali pro tempore alla Commissione europea.

Un ultimo parere del Consiglio Superiore di Sanità è stato emesso il 18 marzo 2010, notificato dal Ministro della Salute agli Assessorati alla Sanità, alle Federazioni nazionali dell'ordine dei medici e degli odontoiatri, dei farmacisti ed alla Federazione nazionale del collegio delle ostetriche con nota del 18 marzo 2010 (Allegato 5) nel quale viene ribadita la necessità del *“regime di ricovero ordinario fino alla verifica della completa espulsione del prodotto del concepimento”*.

Agli Assessorati alla Sanità poi, con nota del 7 maggio 2010 (Allegato 6) è stata segnalata l'esigenza che, nel rispetto dell'art. 16 della legge n. 194/78 si rendeva necessario integrare la raccolta dei dati sull'IVG farmacologica ai fini della relazione che il Ministro è tenuto a presentare annualmente in Parlamento. Allo scopo è stata predisposta una scheda riepilogativa trimestrale regionale per la raccolta dei dati utili al monitoraggio dell'aborto farmacologico (Allegato 7) condivisa poi con i tecnici delle Regioni nella riunione del 20 maggio u.s.. Nella stessa nota venivano fornite precisazioni in merito all'interruzione volontaria di gravidanza farmacologica con mifepristone e prostaglandine.

Tutto ciò premesso è necessario ribadire che l'interruzione volontaria di gravidanza attraverso il metodo farmacologico è una procedura, distinta in più fasi, che si basa sull'assunzione di almeno due principi attivi diversi, il mifepristone (l'RU486) e una prostaglandina, a distanza di 48 ore l'uno dall'altro.

Il mifepristone, interessando i recettori del progesterone, necessari per il mantenimento della gravidanza, agisce sul lato abortivo inteso come cessazione della vitalità dell'embrione; l'assunzione del secondo farmaco, della categoria delle prostaglandine, determina l'espulsione del prodotto abortivo.

Con l'assunzione del primo farmaco si innesta un processo di non ritorno, perché si va incontro non solo all'interruzione della gravidanza, ma anche, dato e concesso che possa fallire il tentativo di aborto, ad effetti teratogeni importanti e imprevedibili che possono essere dati dai farmaci utilizzati.

L'atto farmacologico si articola in un percorso temporale piuttosto lungo, quasi mai inferiore ai tre giorni e vi sono implicazioni estremamente importanti dal punto di vista psicologico sulla donna che ha deciso di seguire questo difficile e doloroso percorso.

Si rende pertanto necessario ed essenziale il consenso informato, consenso pienamente informato, chiaro ed inequivoco avente la finalità di rendere la donna pienamente consapevole delle sue scelte e valutazioni.

Il medico deve fornire spiegazioni chiare perché la donna sia pienamente consapevole dell'intera procedura farmacologica, su tutto ciò che vi è di possibile e di alternativo (quale l'interruzione chirurgica della gravidanza) nonché in merito a tutti gli eventi avversi.

## Linee di indirizzo

I criteri di ammissione della donna al trattamento si basano su

- Gravidanza in utero con amenorrea entro 49 giorni/datazione ecografica età gestazionale entro 35 giorni
- Documento/certificato di richiesta IVG
- Consenso informato, debitamente compilato e sottoscritto
- Disponibilità al ricovero ordinario fino a completamento della procedura
- Disponibilità ad effettuare il controllo a distanza, entro 14-21 giorni dalla dimissione

Devono quindi essere presi in considerazione

### - **Criteri clinici:**

a) indicazioni particolari che possono essere rappresentate da:

- Problemi psicologici a sottoporsi ad intervento chirurgico
- Allergie a farmaci anestetici
- Difficoltà anatomiche di accesso alla cavità uterina

b) assenza di controindicazioni, quali ad esempio:

- Sospetto di gravidanza extrauterina o di masse annessiali non precedentemente diagnosticate (fibromi uterini sintomatici \*)<sup>(1)</sup>;
- IUD in sede<sup>(2)</sup>
- Grave anemia<sup>(3)</sup>
- Allergia a uno dei farmaci<sup>(4)</sup>
- Porfiria ereditaria<sup>(5)</sup>
- Coagulopatie o trattamento in corso con anticoagulanti
- Trattamento in corso con corticosteroidi o insufficienza surrenale<sup>(6)</sup>
- Altre malattie sistemiche gravi<sup>(7)</sup>
- Allattamento al seno<sup>(8)</sup>
- Crisi epilettiche, malattie cardio e cerebrovascolari, disturbi intestinali in atto (\*)

(\*) Condizioni cliniche da affidare alla valutazione del singolo medico

(1) I fibromi possono ostacolare le contrazioni efficaci ed aumentare l'emorragia

(2) Inclusione dopo la rimozione

(3) (Hb < 7g/dl)

(4) L'allergia ai farmaci è estremamente rara

(5) Il progesterone è stato associato nella patogenesi degli attacchi acuti di porfiria ed alcuni studi su embrione di pollo suggeriscono che il mifepristone può aumentare gli attacchi

(6) Il mifepristone ha effetti antiglicocorticoidi

(7) valutazioni da affidare alla valutazione del singolo medico: (Es: Malattia epatica, renale o respiratoria severa, Iperensione non controllata, Malattia cardiovascolare (angina, valvulopatie, aritmie, scompenso cardiaco, Convulsioni non controllate, Iperpiressia da causa non determinata, Iperensione non controllata, Diabete complicato, immunodeficienza (compreso AIDS) disturbi intestinali in atto, ecc); Le donne con malattie sistemiche sono state generalmente escluse dalle sperimentazioni cliniche controllate, per cui non esistono informazioni sugli effetti dei farmaci in queste condizioni

(8) Entrambi i farmaci passano nel latte materno, anche se il mifepristone non è più rintracciabile dopo 11 giorni e il misoprostolo scompare in meno di 2 giorni

## **- Criteri non clinici.**

In primo luogo va garantito, in considerazione del fatto che la procedura è in parte autogestita dalla donna stessa, che la donna abbia chiaramente compreso il percorso e la possibilità che vi aderisca compiutamente (ad esempio vanno attentamente valutate per una esclusione: pazienti molto ansiose, con una bassa soglia di tolleranza al dolore, con condizioni socio abitative troppo precarie, con impossibilità di raggiungere tempestivamente il Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico).

- Stante quanto sopra, per le donne straniere si deve accertare l'avvenuta comprensione linguistica della procedura e dei sintomi che la donna stessa deve valutare autonomamente (intensità del dolore, sanguinamento, ecc.);
- Per le minorenni l'IVG farmacologica è sconsigliabile, e quindi andrebbero escluse da questa procedura, le minori senza il consenso dei genitori, valutando difficile l'adesione al percorso terapeutico in tale situazione.

**Assume quindi particolare importanza il consenso informato della donna.**

**La donna, preliminarmente alla sottoscrizione del consenso informato deve ricevere una informativa scritta nella quale tra gli altri, siano sviluppati i punti che seguono:**

1. L'accesso alla procedura abortiva farmacologica è subordinato alla firma del consenso informato dal quale emerga la dichiarata disponibilità della donna al ricovero ordinario fino al termine della procedura abortiva e l'assicurazione del ritorno al controllo a distanza.

Nell'informazione utile al consenso deve essere fornita in modo chiaro l'informazione che l'aborto farmacologico potrà essere effettuato solo in ricovero ordinario, nella maggior parte dei casi della durata di tre giorni, fino cioè all'espulsione del materiale abortivo.

E' infatti fortemente sconsigliata la dimissione volontaria contro il parere dei medici prima del completamento di tutta la procedura perché in tal caso l'aborto potrebbe avvenire fuori dall'ospedale e comportare rischi anche seri per la salute della donna.

2. Deve essere data una completa informazione in merito alle possibili metodiche per l'interruzione volontaria di gravidanza: aborto chirurgico/aborto medico o farmacologico, sottolineando il fatto che:

- l'aborto chirurgico (isterosuzione-Karman) - richiede una breve permanenza in ospedale, in genere di 4-8 ore;
- l'aborto medico - vi si può avere accesso solo entro sette settimane di gravidanza, prevede la somministrazione in momenti successivi di due farmaci (mifepristone e un farmaco della famiglia delle prostaglandine) e prevede un ricovero ordinario di circa 3 giorni. Che la sua efficacia è del 93-95% e che quindi, nel 5% circa dei casi è necessario sottoporsi comunque ad un intervento chirurgico di revisione della cavità uterina per completare l'aborto o fermare un'emorragia importante in atto.

3. Nella descrizione del metodo farmacologico, va specificato che le maggiori complicazioni riguardano il sanguinamento con necessità di emostasi chirurgica, l'anemia con necessità di trasfusione (2:1000 casi), l'infezione (ad esempio: Clostridium Sordelli).

La donna deve sapere che:

4. non è possibile stimare a priori il momento in cui avverranno la morte dell'embrione e la sua successiva espulsione. Dalla letteratura scientifica è noto infatti che, mediamente, il 5% delle donne espelle l'embrione solo dopo il primo farmaco, il 60% entro 4-6 ore dal secondo farmaco, il 20-25% entro 24 ore e il 10% nei giorni successivi;

5. quantità e qualità di effetti collaterali (sanguinamento, vomito, nausea, crampi dolorosi addominali, aumento temperatura, mal di testa, diarrea transitoria) sono variabili e non stimabili a priori. Se invece la febbre compare dopo la dimissione dall'ospedale è fondamentale andare subito in Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico per una visita e un controllo ecografico;



6. è necessario restare in ospedale, per un'attenta sorveglianza sanitaria, in modo da ricevere un'assistenza immediata se si verifica un'emorragia importante. Anche nei giorni successivi, dopo la dimissione, si potranno avere perdite di sangue, come un flusso mestruale abbondante, che sono da considerarsi normali e possono durare fino a circa 10 giorni. Se le perdite fossero importanti, cioè se si dovessero cambiare 4 assorbenti esterni maxi o large nel tempo di 2 ore, è fondamentale andare subito in Pronto Soccorso per una visita e un controllo ecografico;

7. ....*"I dati relativi all'IVG farmacologica e chirurgica non risultano confrontabili; i dati non sono omogenei e i risultati sono estremamente difforni soprattutto per quanto riguarda efficacia ed eventi avversi; pur tuttavia, emergerebbe un profilo di sicurezza inferiore dell'IVG farmacologica rispetto a quello dell'IVG chirurgica"* (parere CSS del 18.3.2010);

8. poiché è sempre facoltà della donna avere un ripensamento e decidere di sospendere il trattamento e proseguire la gravidanza, è necessario fornire informazioni in relazione al momento dell'interruzione del trattamento e quindi degli eventuali rischi presenti in caso di continuazione della gravidanza stessa;

9. le dimissioni avvengono solo dopo verifica ecografica dell'avvenuta espulsione dell'embrione, e solo se tale espulsione è completa;

10. è necessario attenersi scrupolosamente alle indicazioni prescritte alla dimissione, anche per ridurre i rischi di infezioni uterine. In caso di marcata astenia, svenimenti, nausea, vomito, diarrea persistente, anche in assenza di febbre è fondamentale recarsi immediatamente in Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico per una visita, un'ecografia e degli esami del sangue;

11. è indispensabile sottoporsi alla visita ambulatoriale di controllo entro 14-21 giorni dalla dimissione. Solo dopo tale controllo può infatti considerarsi conclusa la procedura in quanto effettuando un'ecografia si può verificare l'assenza di residui di materiale abortivo ed alla visita escludere eventuali complicanze (se necessario in base ai risultati degli accertamenti sarà effettuata una revisione chirurgica della cavità uterina, in anestesia locale o generale).

## ALLEGATI

- Allegato 1 Parere del 18 marzo 2004 del Consiglio Superiore di Sanità in materia di farmaco RU-486
- Allegato 2 Parere del 20 dicembre 2005 del Consiglio Superiore di Sanità in materia di farmaco RU-486
- Allegato 3 Delibera AIFA n. 14 del 30 luglio 2009
- Allegato 4 Comunicazione del Ministro del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali alla Commissione europea ai sensi dell'art. 4, paragrafo 4, della Direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio del 6 novembre 2001.
- Allegato 5 Notifica, da parte del Ministro della Salute agli Assessorati alla Sanità, del parere del Consiglio Superiore di Sanità del 18 marzo 2010
- Allegato 6 Nota del 7 maggio 2010 agli Assessorati alla Sanità per integrazione flusso dati IVG contenente precisazioni in merito all'interruzione volontaria di gravidanza farmacologica con mifepristone e prostaglandine
- Allegato 7 Scheda riepilogativa trimestrale regionale adottata ai fini della raccolta dei dati utili al monitoraggio dell'aborto farmacologico