

## **LINEE GUIDA**

# **INTERRUZIONE VOLONTARIA DI GRAVIDANZA MEDIANTE MIFEPRISTONE (RU 486) E MISOPROSTOLO**

L'interruzione di gravidanza è legale in Italia dal 1978 ed è regolata dalla legge n°194 del 1978. Entro il 90° giorno di amenorrea è necessaria la richiesta della donna controfirmata da un medico non obiettore.

Secondo l'articolo 15 della stessa, "le regioni, d'intesa con le università e con gli enti ospedalieri, promuovono l'aggiornamento del personale sanitario ed esercente le arti ausiliarie sui problemi della procreazione cosciente e responsabile, sui metodi anticoncezionali, sul decorso della gravidanza, sul parto e sull'uso delle tecniche più moderne, più rispettose dell'integrità fisica e psichica della donna e meno rischiose per l'interruzione della gravidanza. "

Fino ad ora l'unico metodo abortivo utilizzato in Italia è stato quello chirurgico, che prevede solitamente di eseguire lo svuotamento chirurgico dell'utero in anestesia generale (dilatazione strumentale del collo dell'utero con isterosuzione e/o raschiamento). Esso di norma viene eseguito dopo la 7<sup>a</sup> settimana.

In alternativa da oltre 15 anni in altri paesi europei è possibile interrompere la gravidanza con metodi farmacologici .

In condizioni ottimali l'IVG, comunque eseguita, è una pratica medica a basso rischio di complicanze, che comunque aumentano con il crescere dell'epoca gestazionale.

Per le IVG precoci, prima della 7<sup>a</sup> settimana (< 49 gg) il poter ricorrere a metodi farmacologici (early medical abortion) eviterebbe la dilatazione strumentale del collo dell'utero, necessaria per effettuare l'aborto chirurgicamente, che, se eseguita precocemente, comporta maggiori complicazioni (4,6,11,25,33,50,51).

Grazie alla precocità dei test di gravidanza in commercio, un numero crescente di donne scopre subito la propria gravidanza, già nei giorni del mancato flusso mestruale. Ciò permette di proporre alle donne il protocollo clinico "IVG con mifepristone (RU486) e misoprostol", con l'intenzione di offrire un'opportunità in più alle donne che possono ed intendono avvalersene.

E' una metodica semplice, ormai diffusa in tutto il mondo, con milioni di casi, (800.000 in Europa)(4,7,20,38).

Deve però essere ben compresa dalla donna perché necessita di una sua collaborazione attiva, per cui occorre dissuadere quelle donne che abbiano difficoltà a capire il trattamento o che siano eccessivamente spaventate dallo sviluppo della sintomatologia che accompagna l'aborto (emorragie, dolori, nausea...).

Inoltre, poiché è necessario un cambiamento di mentalità, in questa prima fase è opportuno essere prudentemente più rigorosi.

### L'ABORTO CHIRURGICO

Dal 1978 è l'intervento chirurgico più diffuso nei Reparti di Ostetricia e Ginecologia dei nostri ospedali, come unico metodo per l'aborto del primo trimestre. Impropriamente chiamato "Karman", esso comporta la dilatazione strumentale del collo dell'utero, la successiva isterosuzione e il completamento della revisione della cavità uterina con curettage in anestesia generale. Nell'area ligure l'anestesia locale è eccezionalmente utilizzata e l'intervento è spesso preceduto dall'applicazione di prostaglandine per via vaginale.

Solitamente non lo si esegue prima della 7<sup>a</sup> settimana per ridurre il rischio di complicazioni (aborti incompleti, sinechie, perforazioni, lacerazioni cervicali...).

La scheda Istat non rileva la reale entità delle complicazioni, poiché essa è compilata il giorno dell'intervento, all'atto delle dimissioni, ma è ragionevole ritenere che essa sia analoga a quella dei paesi occidentali per lo stesso tipo di intervento (9,10,12)

Nel tempo ogni operatore ha empiricamente adottato un proprio sistema. Come, ad esempio, l'applicazione di prostaglandine prima dell'intervento, la cui efficacia non è stata però valutata scientificamente. C'è chi le utilizza sempre e chi quasi mai, mentre spesso è inefficacemente tardiva. Così, osservazioni analoghe, si possono fare per la tecnica di dilatazione, per l'isterometria, per il calibro della cannula, per la somministrazione di antibiotici o di altri farmaci.

Nel 62% delle schede Istat si dichiara di utilizzare il Karman, mentre in realtà si applica una tecnica di isterosuzione con cannule rigide.

### L'ABORTO FARMACOLOGICO

L'aborto medico è considerato dall'OMS un metodo idoneo e sicuro per interrompere le gravidanze fino alla 9<sup>a</sup> settimana (< 63 gg) di amenorrea (Agg. bibl. 7,12); dopo la 9<sup>a</sup> settimana aumentano l'incidenza di aborti incompleti, gli effetti collaterali e le complicazioni (3,44)

Le linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists lo indicano come il metodo di elezione per gli aborti fino alla 7<sup>a</sup> settimana (< 49 gg), come un metodo appropriato per gli aborti tra la 7<sup>a</sup> e la 9<sup>a</sup> settimana (< 63 gg) e non escludono di poterlo proporre fino alla 12<sup>a</sup> settimana (2,3,6,20,42,43).

### SE SI CAMBIA IDEA O SE LA GRAVIDANZA PROSEGUE

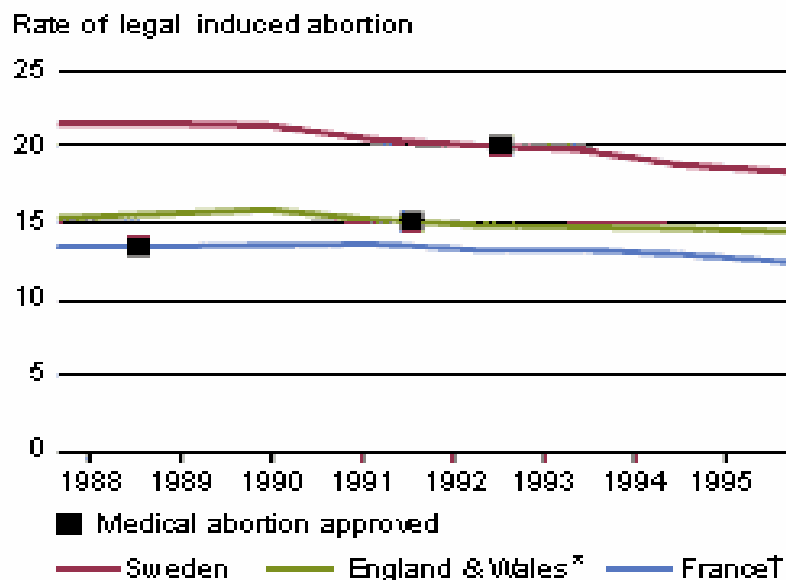
La donna può interrompere in qualsiasi momento il trattamento, potendo decidere di proseguire la gravidanza o di abortire in un altro modo.

Se si sospende il trattamento dopo l'assunzione del primo farmaco (mifepristone) e la gravidanza prosegue, non vi sono rischi aggiuntivi di malformazioni e in pochi giorni il rischio di aborto diventa quello normale.

Se invece la gravidanza prosegue (<1%) dopo l'assunzione del secondo farmaco (misoprostol) vi è una probabilità aggiuntiva di malformazioni alla nascita. Infatti, in Brasile e in America centrale, dove il misoprostol è ampiamente utilizzato come abortivo, è stato osservato che i bambini nati da donne che hanno tentato una induzione di aborto con misoprostol possono presentare una Sindrome di Möbius (paralisi congenita del sesto nervo cranico e di altri nervi cranici) o una frequenza superiore all'attesa di idrocefalia, oloprosencefalia, estrofia della vescica, briglie amniotiche, difetti di riduzione terminale traversa degli arti e artrogriposi.  
 Se viene confermata la scelta di abortire, o vi fosse una nuova richiesta, si proporrebbe l'aborto chirurgico.

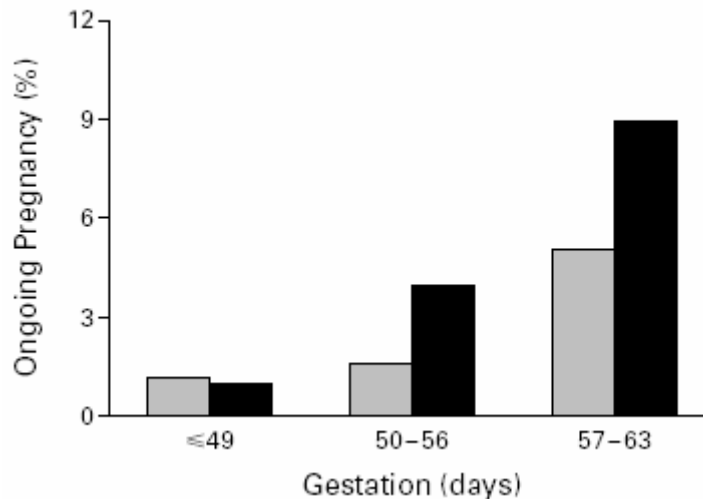
## TENDENZA EPIDEMIOLOGICA

L'introduzione del mifepristone per l'aborto medico in Inghilterra, Francia e Svezia non ha modificato in alcun modo la tendenza in atto sul ricorso all'aborto volontario (20,71)



## EFFICACIA MIFEPRISTONE + MISOPROSTOLO

L'efficacia diminuisce con l'epoca gestazionale, essendo massima nelle gravidanze < 49 giorni (agg. bibl. 9).



In grigio lo studio di Aubeny ed altri (Francia) su 1102 donne (53).  
In nero lo studio di Spitz ed altri (USA) su 2015 donne (54).

## EFFETTI COLLATERALI

Viene provocato un aborto spontaneo, nel senso che la dinamica ed il corteo sintomatologico sono indistinguibili da quelli di un aborto spontaneo.

Gli effetti collaterali aumentano con l'aumentare dell'epoca gestazionale.

Le **perdite ematiche** sono di circa 80-100 ml e sono percepite come leggermente superiori a quelle che si verificano con un aborto chirurgico, anche se sostanzialmente la quantità sia equivalente. Possono persistere per una media di 8-9 giorni (5-15) e, a volte, in forma ridotta per più tempo. In linea di massima è necessaria una revisione emostatica in <1-3% dei casi. Date le abitudini italiane ci si può attendere inizialmente una percentuale maggiore. All'occorrenza il medico potrà prescrivere altri farmaci ad effetto anti-emorragico.

La **ritenzione di materiale ovarico** o la **mancata espulsione**, se non rilevate e trattate prima, saranno diagnosticate al momento del controllo programmato a circa 14 giorni.

IL **dolore** crampiforme di tipo mestruale necessiterà di un trattamento farmacologico in circa il 20% dei casi: il paracetamolo (TACHIPIRINA®, ACETAMOL®, EFFERALGAN® e altre), il paracetamolo + la codeina (TACHIDOL®, CO-EFFERELGAN®), il ketorolac (TORA-DOL®) potranno essere utili.

Gli stessi farmaci potranno essere usati per l'eventuale **mal di testa** (2-30%). In caso di dolore molto forte il medico ospedaliero valuterà l'opportunità di somministrare ulteriori farmaci evitando altri FANS per il loro effetto sulla coagulazione.

**Nausea** (40%) e **vomito** (20%) sono transitori, generalmente ben tollerati, e solo il 3% dei casi avrà bisogno di assumere farmaci, come la metoclopramide (PLASIL®).

La **diarrea**, presente nel 15% dei casi, è autolimitante e solitamente non necessita di provvedimenti farmacologici.

Un rialzo della **temperatura** (fino a 38°) è considerato normale.  
( vedi agg.bibl. 7).

**COMPLICANZE MAGGIORI.**

In rari casi è possibile che il sanguinamento uterino nel momento dell’espulsione del prodotto abortivo sia tale da determinare un quadro di shock ipovolemico, che sarà trattato come di consueto con misure intensive di ripristino del circolo.

E’ stata segnalata inoltre la possibile insorgenza di un quadro grave di sepsi determinato da colonizzazione da parte del Clostridium Sordelli che può portare al decesso della paziente in una percentuale stimata in 1/100.000 casi (Agg. Bibl. 1,2,3,5,6). La FDA rileva a questo proposito come non ci siano evidenze scientifiche a favore della profilassi antibiotica allo scopo di prevenire tale temibile complicanza (Agg. Bibl. 4,9).

Type of Reported Adverse Events Following Administration of Mifepristone and Misoprostol in the U.S. and French Trials <sup>a</sup> (percentages)		
	<u>U.S. Trials</u>	<u>French Trials</u>
Abdominal Pain (cramping)	96	NA
Uterine cramping	NA	83
Nausea	61	43
Headache	31	2
Vomiting	26	18
Diarhea	20	12
Buzziness	12	1
Fatigue	10	NA
Back pain	9	NA
Uterine hemorrhage	5	NA
Fever	4	NA
Viral infections	4	NA
Vaginitis	3	NA
Rigors (chills/shaking)	3	NA
Dyspepsia	3	NA
Insomnia	3	NA
Asthenia	2	1
Leg pain	2	NA
Anxiety	2	NA
Anemia	2	NA
Leukorrhea	2	NA
Sinusitis	2	NA
Syncope	1	NA
Decrease in hemoglobin greater than 2 g/dL	NA	6
Pelvic pain	NA	2
Fainting	NA	2
<sup>a</sup> Only adverse reactions with incidence ≥ 1% are included.		

( vedi agg. bibl.7).

Segue ora una proposta di protocollo operativo

Si presentano inoltre in veste di allegati:

- informazioni sulla farmacologia del mifepristone e misoprostolo;
- il protocollo clinico-operativo della U.O. Ass. Consultoriale;
- le note informative per la paziente;
- il consenso informato;
- una proposta di questionario anonimo da somministrare alle pazienti al momento della dimissione dall'Ospedale e da ritirare al momento della visita di controllo;
- le informazioni igienico-sanitarie da dare alla paziente all'atto della dimissione;
- una proposta di scheda clinica da compilare per ogni paziente.

## **PROTOCOLLO CLINICO** **“IVG CON MIFEPRISTONE (RU486) E MISOPROSTOLO”**

### **Prodotti da utilizzare:**

1. MIFEGYNE® (AIC Francia n°556 473.0);
2. CYTOTEC 200® (AIC n°26488015/N) / MISODEX 200® (AIC 27307014/N).

### **Principi attivi.**

- 1) MIFEPRISTONE 200 mg;
- 2) MISOPROSTOL 200 µg.

### **Codice CAS:**

- 1) 84371-65-3 (mifepristone);
- 2) 59122-462 (misoprostol).

### **Classe farmacologia di appartenenza:**

- 1) Mifepristone G03XB01 ALTRI ORMONI SESSUALI E MODULATORI DEL SISTEMA GENITALE ANTIPROGESTINICI
- 2) Misoprostol A02BB01 ANTIACIDI, ANTIULCERA PEPTICA ED ANTIEMETICI – PROSTAGLANDINE.

### **Criteri di inclusione.**

- Test di gravidanza positivo con amenorrea fino a 49 gg o epoca concezionale fino a 35 gg.
- Gravidanza in utero con datazione ecografica fino a 49 gg.
- Richiesta di IVG come prevista dall'articolo 5 della legge 22 maggio 1978, n.194.
- Donne che possono fare la visita di controllo successiva.
- Possibilità della paziente di raggiungere il reparto ospedaliero dal domicilio entro 60 minuti.
- Firma del consenso informato. La donna interdetta e la minore possono partecipare al protocollo in rigorosa osservanza delle condizioni previste dagli articoli 12 e 13 della legge 194/78.

### **Criteria di esclusione.**

- Sospetto di gravidanza extrauterina.
- Gravi coagulopatie e trattamenti in corso con anticoagulanti.
- Insufficienza surrenalica.
- Asma grave non compensata dalla terapia.
- Allergia al mifepristone o al misoprostol. Ipersensibilità nota verso le prostaglandine.
- Grave anemia (Hb < 7g/dl)
- Diabete complicato.
- IUD (inclusione dopo la rimozione).
- HIV.
- Insufficienza renale cronica.
- Insufficienza epatica.
- Donne fumatrici di età superiore ai 35 anni.

## **PROTOCOLLO OPERATIVO**

### Sede.

U.O. Ostetricia e Ginecologia Ospedaliera

### Prenotazione

La paziente accede al servizio ambulatoriale dell'U.O. di Ostetricia e Ginecologia preposto alla gestione delle interruzioni volontarie di gravidanza con le seguenti modalità:

- 1) provvista di certificazione rilasciata dalle strutture territoriali (Consultori) ;
- 2) provvista di certificazione rilasciata dal medico di fiducia;
- 3) per accesso diretto.

Nel caso la paziente si rivolga alle strutture consultoriali, verrà attivato il Protocollo clinico-operativo dell'U.O. Ass. Consultoriale ( vedi allegato 3).

Al primo accesso ambulatoriale della paziente presso una struttura pubblica ( U.O.Ass. Consultoriale, U.O.ospedaliera) verrà effettuato un colloquio durante il quale saranno fornite tutte le informazioni necessarie, comprese quelle relative agli effetti collaterali delle due possibili metodiche; verrà quindi raccolto il consenso informato della paziente e redatto il certificato ai sensi della Legge 194/78.

Al momento della visita ambulatoriale presso l'Ospedale dove sarà effettuata la procedura, il Medico della U.O. verificherà che sussistano tutte le condizioni previste dalla Legge 194/78 e che il caso risponda a tutti i requisiti richiesti per l'inserimento della paziente nel protocollo di induzione medica di aborto, eseguendo a completamento anche una ecografia pelvica transvaginale.

Nei casi in cui la paziente si sia presentata direttamente alla U.O., provvede inoltre al colloquio di cui sopra con la paziente e redige il certificato previsto per legge.

Se la paziente viene inserita nel protocollo di induzione medica, il medico della U.O. provvede a raccogliere il consenso informato, il consenso al trattamento dei dati sensibili e inoltra alla Farmacia Ospedaliera la richiesta nominale del farmaco (RU486)(procedura modificabile se il farmaco verrà introdotto al commercio in Italia).

Il ricovero della paziente per la somministrazione dell'RU486 viene programmato in osservanza ai tempi previsti dalla Legge 194/78 e tenuto conto dei tempi di approvvigionamento del farmaco.

## Schema di trattamento

### **Ricovero.**

#### Giorno 1

- Visita, colloquio ,
- Apertura cartella clinica di ricovero ordinario e della scheda clinica individuale .
- Ecografia transvaginale di primo livello qualora non già eseguita).
- Verifica della sottoscrizione del consenso informato.
- Controllo della comprensione da parte della paziente delle note informative già consegnate .
- Esame emocromocitometrico, determinazione emogruppo e test di Coombs indiretto.
- Assunzione di 600 mg di mifepristone (Mifegyne®) per os.

#### **Giorno 2**

- Controllo clinico della paziente.

#### **Giorno 3.**

- Assunzione di 400 µg per os di misoprostol (Misodex®° o Cytotec®).
- Seconda assunzione di misoprostol (400 µg) dopo tre ore qualora non si sia già verificata l'espulsione del materiale abortivo.
- Periodo di osservazione fino all'espulsione del materiale abortivo.
- Dimissione dopo un altro periodo di attesa di almeno un'ora.
- Immunoprofilassi anti-D per le donne con emogruppo Rh (D) negativo.
- Prosecuzione del ricovero in caso di mancata risposta al trattamento e/o di complicanze.
- Consegna del questionario domiciliare per la donna.
- Trascorse 24 ore dalla somministrazione del Misoprostol, nel caso di ragionevole certezza che il trattamento non abbia avuto successo e/o la paziente decida di interromperlo, come previsto dal consenso informato, verrà effettuata una valutazione clinica su come proseguire,



nel rispetto del protocollo, con le seguenti previsioni: 1) l'esecuzione immediata dell'aborto chirurgico, dopo l'esecuzione dei test clinici e di laboratorio richiesti dagli anestesisti o comunque nei tempi più brevi possibili, senza dimissione; 2) la prosecuzione con farmaci attualmente disponibili e registrati in Italia per questa indicazione (gemeprost, sulprostone, metilergometrina maleato), sempre in regime di ricovero; 3) l'eventuale dimissione nel caso la paziente decida di proseguire la gravidanza, essendo a conoscenza dei rischi fetali connessi. Alle pazienti verrà richiesto di sottoscrivere un nuovo consenso informato per il trattamento scelto.

- **Giorno 14 circa – Day service.**
- Visita di controllo.
- Prelievo per l'emocromo.
- Ecografia transvaginale di primo livello.
- Eventuale revisione della cavità uterina.
- Completamento cartella clinica (schede e questionari).

## **BIBLIOGRAFIA RELATIVA ALL'USO DI MIFEPRISTONE E MISOPROSTOLO PER L'INDUZIONE DELL'ABORTO.**

Si allega una selezione dei lavori pubblicati negli ultimi anni sull'impiego del mifepristone e del misoprostol nell'aborto medico ed in gravidanza. Il 28 settembre 2000 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo del mifepristone e del misoprostol per l'aborto medico. Entrambi i farmaci sono inseriti nelle linee guida dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) e del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG).

Al termine della sezione sono riportati come aggiornamenti bibliografici articoli recenti riguardanti in particolare i casi di morte verificatisi in pazienti sottoposte ad aborto medico con mifepristone e misoprostol.

### RIFERIMENTI 2001

1. ACOG Bookleft Induced abortion. 2001 Jun.
2. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Medical management of abortion. Number 67, October 2005.
3. Bartley J, Brown A, Elton R, Baird DT. Double-blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemeprost or misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation. *Hum Reprod.* 2001 Oct;16(10):2098-102.
4. Bjorge L, Johnsen SL, Midboe G, Augestad G, Kland I, Helland H, Stray-Pedersen S, Iversen OE. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Nov;80(11):1056-1061.
5. Carbonell JL, Rodriguez J, Aragon S, Velasco A, Tanda R, Sanchez R, Barambio S, Chami S, Valero F. Vaginal misoprostol 1000 microg for early abortion. *Contraception.* 2001 Mar;63(3):131-6.
6. Child TJ, Thomas J, Rees M, MacKenzie IZ. A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation. *Hum Reprod.* 2001 Jan;16(1):67-71.
7. Coyaji K, Elul B, Krissna U, Otiv S, Ambardekar S, Bopardikar A, Raote V, Ellertson C, WiniKoff B. Mifepristone abortion outside the urban research hospital setting in India. *Lancet.* 2001 Jan 13;357(9250):120-2.
8. Creinin MD, Schwartz JL, Guido RS, Pymar HC. Early pregnancy failure--current management concepts. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 Feb;56(2):105-13. Review.

9. Creinin MD, Schwartz JL, Pymar HC, Fink W. Efficacy of mifepristone followed on the same day by misoprostol for early termination of pregnancy: report of a randomised trial. *BJOG*. 2001 May;108(5):469-73.
10. Damey PD. Misoprostol: a boom to safe motherhood ... or not? *Lancet* Sep;358:682.
11. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod*. 2001;16(2):365-9.
12. Elul B, Hajri S, Ngoc NN, Ellertson C, Slama CB, Pearlman E, Winikoff B. Can women in less-developed countries use a simplified medical abortion regimen? *Lancet*. 2001 May 5;357(9266):1402-5.
13. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38-47.
14. Hale RW, Zinberg S. Use of misoprostol in pregnancy. *N Engl J Med*. 2001 Jan 4;344(1):59-60.
15. Harvey SM, Beckman LJ, Satre SJ. Choice of and satisfaction with methods of medical and surgical abortion among U.S. clinic patients. *Fam Plann Perspect*. 2001 Sep-Oct;33(5):212-6.
16. Knudsen UB. First trimester abortion with mifepristone and vaginal misoprostol. *Contraception*. 2001 May;63(5):247-50.
17. Kulier R, Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, LN Cheng, A Campana. Medical methods for first trimester termination of pregnancy (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Review* 2006 Issue 3.
18. Ngai SW, Chan YM, Tang OI, Ho PC. Vaginal misoprostol as medical treatment for first trimestre spontaneous miscarriage. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1493-6.
19. Pang MW, Lee TS, Chung TKH. Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2238-87.
20. RCOG Clinical effectiveness support unit. National audit of induced abortion 2000, report of England and Wales. *Rcog bookshop* 2001 Sep;3.5.1:12.
21. Remez L. Medical abortion regimen with reduced mifepristone doses, home misoprostol use is feasible and effective. *Int Fam Plan Persp*. 2001 Dec;27(3):210-11.
22. Say L, Kulier R, Gulmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical first trimester abortion (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: update software.
23. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger S, Stadalius L. Mifepristone and misoprostol for early abortion when no gestational sac is present. *Contraception*. 2001 May;63(5):251-4.
24. Xu J, Chen H, Ma T, Wu X. Termination of early pregnancy in the scarred uterus with mifepristone and misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Mar;72(3):245-51.
25. Wagaarachchi PT, Ashock PW, Narvekar N, Smith NC, Templeton A. Medical management of early fetal demise using a combination of mifepristone and misoprostol. *Hum Reprod*. 2001 Sep;16(9):1849-53.
26. Wagner M. Letter: misoprostol and the politics of convenience. *Lancet* 200;357:2142.
27. Wiebe ER. Misoprostol administration in medical abortion. A comparison of three regimens. *J Reprod Med*. 2001 Feb;46(2):125-9.
28. Wiebe ER. Pain control in medical abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Sep;74(3):275-80.

#### RIFERIMENTI 2000

29. Ayres-de-Campos D, Teixeira-da-Silva J, Campos I, Patricio B. Vaginal misoprostol in the management of first-trimester missed abortions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000 Oct;71(1):53-7.
30. Bugalho A, Mocumbi A, Faúndes A, David E. Termination of pregnancy of <6 weeks gestation with a single dose of 800 µg of vaginal misoprostol. *Contraception* 2000 Jan;61(1):47-50.
31. Bureau A, Dagousset I. IVG medicamentouse: possible chez la plupart des femmes. *Rev Prat Med Gen*. 2000 Sep;14(506):1377-81. French.
32. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med*. 2000 Mar 30;342(13):946-56. Review.
33. Creinin MD. Randomized comparison of efficacy, acceptability and cost of medical versus surgical abortion. *Contraception*. 2000 Sep;62(3):117-24.
34. Crist T, Carhart L, Harrison W. Medical abortion. *J Am Med Womens Assoc*. 2000 Summer;55(4):243-4.

35. D'Ambrosio A. Risposta all'interrogazione n. 341 "contraccezione post-coitale e aborto farmacologico" Regione Piemonte, Assessorato Sanità. Prot. n. 449/jc 12 dicembre 2000.
36. FDA Offices of public affairs. FDA approves mifepristone for termination of early pregnancy. HHS NEWS INFO-FDA, 28 sep 2000.
37. Jensen JT, Harvey SM, Beckman LJ. Acceptability of suction curettage and mifepristone abortion in the United States: a prospective comparison study. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1292-9.
38. Kahn JG, Becker BJ, MacIsaac L, Amory J, Neuhas J, Olkin I, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000 Jan;61:29-40.
39. Mahler K. Early medical abortion regimen using different dosages of mifepristone are equally succesful. *Int Fam Plan Persp.* 2000 Sep;26(3):259
40. Ngai SW, Tang OS, Chan YM, Ho PC. Vaginal misoprostol alone for medical abortion up to 9 weeks of gestation: efficacy and acceptability. *Hum Reprod.* 2000 May;15(5):1159-62.
41. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Randomized comparison of vaginal (200 microg every 3 h) and oral (400 microg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy. *Hum Reprod.* 2000 Oct;15(10):2205-8.
42. RCOG guidelines, Management of early pregnancy lost. Rgog Bookshop. 2000.
43. RCOG guidelines. The care of women requesting induced abortion. Rgog bookshop. 2000.
44. Say L. Medical versus surgical termination of pregnancy. Department of reproductive health and research, WHO. Aug 2000
45. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger SH, Stadius LS, Fuller L. Low-Doses mifepristone followed by vaginal misoprostolo at 48 hours for abortion up to 63 days. *Contraception* 2000 Jan;61:41-46.
46. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stadius LS, Fuller L. Vaginal misoprostol administrated 1,2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion. *JAMA* 2000 Jan;284:1948-53.
47. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol Surv.* 2000 Aug;55(8):503-10. Review.
48. Westhoff C, Dasmahapatra R, Schaff E. Analgesia during at-home use of misoprostol as part of a medical abortion regimen. *Contraception.* 2000 Dec;62(6):311-4.
49. WHO. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. *BJOG.* 2000 Apr;107(4):524-30.
50. Medical Abortion. Supplement to Journal of American Medical Women's Association. 2000;55(3 suppl).
51. Early Medical Abortion. Supplement to Am J Obstet Gynecol 2000 Aug;183(2 suppl).
52. FIGO Committee for Ethical Aspect of Human Reproduction and Women's Health. Ethical guidelines regarding induced abortion for non-medical reasons (Cairo, March 1998). *Int J Gynecol Obstet;*64(3).
53. Aubeny et al. Termination of early pregnancy. *Int J Fertil. Menopausal Stud.* 1995; 40 Suppl.2:85-91.
54. Spitz et al. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl. J Med* 1998 Apr. 30; 338(18).

## **AGGIORNAMENTO BIBLIOGRAFICO RU 486**

1. Bartlett et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet. Gynecol.* 2004; 103:729-737.
2. CDC. Clostridium sordelli toxic shock Syndrome after medical abortion with mifepristone and intravaginal misoprostol. United States and Canada 2001-2005. *MMWR Morb Mort Wkly Rep* 2005; 54:724.
3. Creinin et al. Mifepristone-Misoprostol Medical Abortion Mortality. *Medscape General Medicine.* 2006;8(2):26.
4. FDA Public Health Advisory. Sepsis and Medical Abortion. Update March 17, 2006. Mifeprex Information April 10, 2006.
5. Fischer et al: Fatal toxic shock syndrome associated with Clostridium sordelli after medical abortion. 2005; *NEJM*;353:2352-2360.

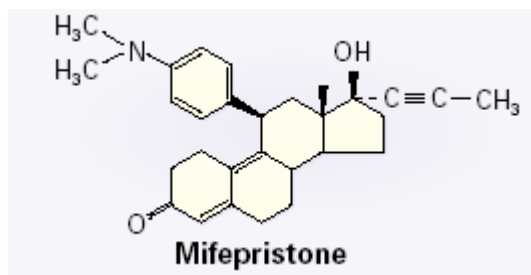
6. Greene. Fatal Infections Associated with Mifepristone-Induced Abortion 2005; NEJM; 353:2317-2318.
7. Honkanen et al. WHO multinational Study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. BJOG 2004 Jul; 111(7): 715-25.
8. Murray. Septic shock after medical abortions with mifepristone and misoprostol. CMAJ, 2005 Aug 30; 173.
9. National Guideline Clearinghouse. Medical management of abortion. 2005.
10. Saraiya et al. Spontaneous abortion-related deaths among women in the United States. Obstetrics and Gynecol. 1999;94:172-176.
11. Shannon et al. Multicenter Trial of a Simplified Mifepristone Medical Abortion Regimen. Obst. Gyn. 2005, 105:345-351.
12. WHO. Highlights of 2004. preventing unsafe abortion.

## **ELENCO ALLEGATI**

1. FARMACOLOGIA
2. PROTOCOLLO CONSULTORI
3. NOTE INFORMATIVE PER LA PAZIENTE
4. CONSENSO INFORMATO
5. QUESTIONARIO ANONIMO
6. INFORMAZIONI PER LA PAZIENTE DOPO LA DIMISSIONE
7. SCHEDA CLINICA INDIVIDUALE

# ALLEGATO 1

## FARMACOLOGIA MIFEPRISTONE E MISOPROSTOLO



Nome chimico: un 19-norderivato con una sostituzione in posizione 11 $\beta$ ;

**(11 $\beta$ , 17 $\beta$ )-11-[(4-dimetilamino)fenil]-17-idrossi-17-(1-propinil)-estra-4,9-die-3-one**

Nome generico: **mifepristone**

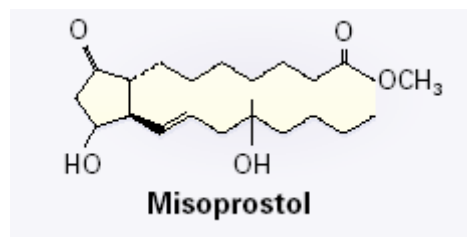
Nome commerciale: **Mifegyne**

Forma farmaceutica: **compresse 200 mg**

Autorizzazione immissione in Commercio:  
**Mifegyne Francia AIC n°556 473.0**  
**(Laboratoires Exelgyn)**  
**Mifeprex USA NDC n°64875-001-03**  
**(Danco Laboratoires)**

Codice CAS: **84371-65-3**

Classe farmacologica:  
**G03XB01 Altri ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale antiprogestinici**



Nome chimico: analogo sintetico della prostaglandina naturale E1;

( $\pm$ )metil(11,13E)-11,16-diidrossi-16-metil-9-oxoprost-13-en-1-oato

Nome generico: **misoprostol**

Nome commerciale: **Cytotec, Misodex**

Forma farmaceutica: **compresse 200  $\mu$ g**

Autorizzazione immissione in Commercio:  
**Cytotec AIC Italia n°26488015/N**  
**Misodex AIC Italia n°27307014/N**

Codice Cas: **59122-462**

Classe farmacologica:  
**A02BB01 Antiacidi, antiulcera peptica ed antiemetici – prostaglandine**

<p>Codice ICD: <b>mifepristone</b></p> <p>Situazione in Italia: <b>erogabile a totale carico del SSN (legge n. 648 del 23 dicembre 1996) per la Sindrome di Cushing di origine paraneoplastica (GU 3 marzo 1999, n. 51).</b></p>	<p>Codice ICD: <b>misoprostol</b></p> <p>Situazione in Italia: <b>farmaco registrato</b></p>
--	--

**GUIDA ALL'USO DEI FARMACI – Sulla base del British National Formulary**  
**Ministero della salute**  
**Direzione generale per la valutazione dei farmaci e la farmacovigilanza.**

- Anno 2002, 1, pag. 278; 7.1.2 Mifepristone
- Anno 2003, 2, pag. 328; 7.1.2 Mifepristone



### 7.1.2 Mifepristone

Il **mifepristone**, uno steroide antiprogesterinico, rende più sensibile il miometrio alle contrazioni indotte dalle prostaglandine e ammorbidisce e dilata la cervice. Per l'interruzione di gravidanza si somministra in dose singola seguita dalla prostaglandina gemeprost. La dose autorizzata è 600 mg ma ci sono prove che anche dosi inferiori sono efficaci per l'aborto farmacologico entro la 20° settimana. Le linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists per le interruzioni di gravidanza nel primo e secondo trimestre di gestazione riportano i seguenti protocolli (non registrati):

- fino alla 7° settimana di gestazione (e come opzione tra la 7° e la 9°), 200 mg di mifepristone per bocca seguiti dopo 36 ore da 500 µg di gemeprost intravaginale;
- per aborto farmacologico nel secondo trimestre (fino alla 20° settimana), 200 mg di mifepristone per bocca seguiti dopo 36 ore da 1 mg di gemeprost intravaginale ogni 6 ore.

#### Mifepristone

**Indicazioni:** ➔ posologia.

**Avvertenze:** Asma (evitare se grave), disturbi emorragici e terapia anticoagulante; protesi valvolari cardiache o endocardite infettiva pregressa (si raccomanda la profilassi ➔ **tabella 5.2**); fumatori sopra i 35 anni (rischio maggiore di eventi cardiovascolari); soppressione corticale (può essere richiesto l'impiego di corticosteroidi); controindicato in caso di insufficienza epatica o renale; allattamento ( ➔ **Appendice 5**); evitare aspirina e FANS.

**IMPORTANTE** Per le avvertenze relative all'impiego di gemeprost nei pazienti che ricevono mifepristone per l'induzione dell'aborto ➔ gemeprost.

**Interazioni:** ➔ **Appendice 1** (mifepristone).

**Controindicazioni:** Asma grave non controllata, gravidanza ectopica sospetta; insufficienza surrenalica cronica; porfiria (**sezione 9.8.2**).

**Effetti indesiderati:** Un sanguinamento vaginale (talvolta grave) può manifestarsi tra la somministrazione di mifepristone e l'intervento chirurgico, e raramente può verificarsi un aborto prima dello svuotamento strumentale; malessere generale, svenimenti, cefalea, nausea, vomito, rash; dolore uterino dopo assunzione di gemeprost (può essere tanto intenso da richiedere l'uso di oppiacei parenterali).

**Posologia:** Per l'interruzione terapeutica di gravidanza intrauterina fino a 63 giorni di gestazione, *per via*

*orale*, 600 mg di mifepristone in dose singola sotto sorveglianza medica e sotto osservazione per almeno 2 ore, seguiti 36-48 ore più tardi (salvo in caso di aborto completo) da 1 mg di gemeprost *per via vaginale* con osservazione per almeno 6 ore (o fino a che il dolore o il sanguinamento abbiano raggiunto livelli accettabili) e successive visite di follow-up 8-12 giorni dopo, per verificare la completa espulsione (se il trattamento fallisce è essenziale che la gravidanza venga interrotta con altri mezzi).

Per indurre la maturazione e la dilatazione cervicale prima della dilatazione meccanica per l'interruzione della gravidanza, 600 mg di mifepristone, *per via orale*, in dose singola e sotto controllo medico 36-48 ore prima della procedura strumentale.

Per interrompere una gravidanza dopo 13-24 settimane di gestazione (in combinazione con gemeprost), *per via orale*, 600 mg di mifepristone in dose singola (sotto controllo medico e con osservazione di almeno 2 ore per assicurarsi che non insorga vomito) seguiti 36-48 ore dopo da 1 mg di gemeprost *per via vaginale*, ogni 3 ore fino a un massimo di 5 mg; se non si verifica l'espulsione è possibile ripetere 24 ore dopo l'inizio del trattamento un secondo ciclo di applicazioni da 1 mg di gemeprost *per via vaginale*, fino a un massimo di 5 mg (se la gravidanza non si interrompe è necessario intervenire con altri metodi); si raccomandano visite di controllo a intervalli adeguati per valutare le perdite ematiche vaginali.

**Nota :** È necessario un attento controllo nelle 6 ore successive all'applicazione di candele di gemeprost per il rischio di ipotensione grave.

Induzione del travaglio per l'espulsione del feto in caso di morte in utero, per via orale, 600 mg al giorno di mifepristone in dose singola per 2 giorni sotto controllo medico; se il travaglio non inizia entro 72 ore dalla prima dose occorre usare un altro metodo.

## MISOPROSTOLO

### GUIDA ALL'USO DEI FARMACI – Sulla base del British National Formulary

Ministero della salute

Direzione generale per la valutazione dei farmaci e la farmacovigilanza.

- Anno 2002, 1; pag. 9, 1.3.4 Analoghi delle prostaglandine Misoprostolo; pag. 275 7.1.1 Prostaglandine ed ossitocici
- Anno 2003, 2; pag. 10, 1.3.4 Analoghi delle prostaglandine Misoprostolo; pag. 325 7.1.1 Prostaglandine ed ossitocici



#### 7.1.1 Prostaglandine e ossitocici

Prostaglandine e ossitocici sono utilizzati per indurre l'aborto, per indurre o incrementare il travaglio e per ridurre al minimo la perdita ematica dal sito di inserzione placentare. Includono l'oxitocina, l'ergometrina e le prostaglandine. Tutti provocano contrazioni uterine con dolore di entità variabile, proporzionale all'intensità delle contrazioni sviluppate.

INDUZIONE DI ABORTO Il **gemeprost**, somministrato per via vaginale tramite l'introduzione di candele, è la prostaglandina di prima scelta per l'induzione medica dell'aborto terapeutico tardivo. Il gemeprost prepara e ammorbidisce la cervice uterina prima delle interruzioni chirurgiche, specialmente nelle primigravide. Il **misoprostolo** è una prostaglandina che può essere somministrata per bocca o per via vaginale per indurre l'aborto (indicazione non autorizzata né in Gran Bretagna né in Italia); l'applicazione intravaginale prepara la



cervice per l'aborto chirurgico (indicazione non autorizzata né in Gran Bretagna né in Italia). Il **dinoprostone** extramniotico oggi è impiegato raramente.

Il pre trattamento con **mifepristone** (**sezione 7.1.2**) può facilitare l'induzione medica dell'aborto. Rende l'utero più sensibile alla somministrazione successiva di una prostaglandina e, di conseguenza, l'espulsione avviene in tempi ridotti e con la necessità di una dose minore di prostaglandina.

INDUZIONE E PROMOZIONE DEL TRAVAGLIO Il **dinoprostone** è disponibile, in Gran Bretagna, in varie formulazioni per l'induzione del travaglio. La soluzione endovenosa è impiegata raramente poiché è associata a effetti collaterali maggiori.

L'**oxitocina** viene somministrata in infusione endovenosa lenta, utilizzando una pompa a infusione, per indurre o promuovere il travaglio, generalmente in associazione con l'amnioressi. È necessario controllare attentamente l'attività uterina ed evitare l'iperstimolazione. Dosi alte di oxitocina possono determinare una ritenzione di liquidi eccessiva.

Il **misoprostolo** è utilizzato per bocca o per via vaginale per l'induzione del travaglio (indicazione non autorizzata in Gran Bretagna né in Italia).

## ALLEGATO 2

### RU 486 / PROTOCOLLO CLINICO - OPERATIVO U.O.Ass.CONSLTORIALE

Ad integrazione del Protocollo clinico-operativo "IVG con Mifepristone (RU 486 ) e Misoprostol" dell'U.O.

Ostetricia e Ginecologia , si precisano le procedure consultoriali in tema di Interruzione di gravidanza:

- Il servizio consultoriale di assistenza alla famiglia e alla maternità (come da **legge n. 405** del 29.07.75 - Istituzione dei consultori familiari) ha come scopo:
  - l'assistenza psicologica e sociale per la preparazione alla maternità e alla paternità responsabile e per i problemi della coppia e della famiglia, anche in ordine alla problematica minorile
  - la somministrazione dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte dalla coppia e dal singolo in ordine alla procreazione responsabile nel rispetto delle convinzioni etiche e dell'integrità fisica degli utenti
  - la tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento
  - la divulgazione delle informazioni idonee a promuovere ovvero a prevenire la gravidanza consigliando i metodi e i farmaci adatti a ciascun caso.
  
- Gli operatori consultoriali del Servizio, nell'applicazione delle procedure stabilite dalla L. 194, assistono la donna in stato di gravidanza operando conformemente alla normativa e - per quanto stabilito dagli **art. 2 e 5**, avvalendosi anche della collaborazione dei Servizi Sociali e delle Associazioni di volontariato presenti sul territorio al fine di:
  - fornire alla donna le possibili soluzioni ai problemi proposti
  - aiutarla a rimuovere le cause che la porterebbero all'interruzione della gravidanza
  - metterla in grado di far valere i suoi diritti di lavoratrice e di madre
  - promuovere ogni intervento atto a sostenere la donna, offrendole tutti gli aiuti necessari sia durante la gravidanza sia dopo il parto
  
- Counseling sulle tecniche abortive chirurgiche e/o medico-farmacologiche.
  
- La decisione su quale procedura abortiva utilizzare verrà presa dal medico ginecologo – con il consenso della paziente, sulla base dei criteri di inclusione od esclusione previsti dal protocollo clinico farmacologico internazionale.
  
- In caso di scelta di metodica abortiva medico-farmacologica, la pz verrà messa immediatamente in contatto con l'ambulatorio ospedaliero per le IVG dell'U.O.Ost-Ginecologia dell'Ospedale di riferimento per le procedure successive.
  
- Gli operatori consultoriali resteranno comunque disponibili a supporto di eventuali esigenze della pz per tutto il periodo in attesa dell'intervento – in regime di accesso spontaneo.

- Terminato l'iter ospedaliero, gli operatori consultoriali potranno avviare nei confronti della pz un contatto utile sia propedeutico ad una prevenzione contraccettiva che ad un supporto psicologico.
- Sarebbe utile a tal fine che l'U.O. Ost-Ginecologica fornisca al Consultorio di invio una scheda relativa all'effettuato intervento abortivo (sia chirurgico che medico-farmacologico) esplicitiva anche di eventuali effetti collaterali subentrati in corso di intervento.

## **ALLEGATO 3**

### **Note informative per la paziente**

#### **per l'Interruzione Volontaria della Gravidanza (IVG) con metodo farmacologico mediante la somministrazione di Mifepristone (RU486) e Misoprostol.**

**Attenzione: Queste note non sostituiscono il colloquio con il medico.**

Legga attentamente queste note prima di firmare il consenso informato per l'interruzione volontaria di gravidanza con metodo farmacologico. Sia sicura di aver capito bene cosa le accadrà prima di accettare, poiché questo trattamento richiede una sua partecipazione attiva e consapevole.

#### **ABORTO CHIRURGICO E ABORTO FARMACOLOGICO**

L'interruzione di gravidanza è legale in Italia ed è regolata dalla legge n°. 194 del 22 maggio 1978. Entro il 90° giorno è sufficiente la richiesta della donna controfirmata da un medico non obiettore. Fino ad oggi l'unico metodo abortivo utilizzato in Italia è stato quello chirurgico che prevede solitamente di eseguire lo svuotamento chirurgico dell'utero in anestesia generale (dilatazione strumentale del collo dell'utero con isterosuzione e/o raschiamento). Esso di norma viene eseguito dopo la 7<sup>a</sup> settimana.

In alternativa, da oltre 15 anni, in 12 paesi della Comunità Europea, negli USA, in Canada, in Australia, in India, in Cina e in molti altri paesi dove l'aborto è legale è possibile interrompere la gravidanza con metodo farmacologico mediante l'uso di Mifepristone (RU486) e Misoprostolo. L'aborto farmacologico è considerato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità un metodo sicuro ed efficace per interrompere la gravidanza fino alla 5<sup>a</sup> settimana dal concepimento.

L'interruzione di gravidanza avverrà come previsto dalla legge n° 194 del 22 maggio 1978. L'anonimato e la privacy verranno tutelati come avviene in caso di aborto chirurgico. Tutte le persone con cui verrà a contatto sono tenute al segreto professionale e a quello d'ufficio. Non esiti a segnalarci ogni anomalia dovesse notare.

#### **ENTRO QUANTO TEMPO E' POSSIBILE EFFETTUARE L'ABORTO FARMACOLOGICO**

L'uso dell'aborto farmacologico è possibile fino a 49 giorni dall'inizio dell'ultimo flusso mestruale (o 35 giorni dal concepimento). Con l'aborto farmacologico viene provocato un aborto simile a quello spontaneo e in circa il 95-98% dei casi non è necessario nessun ulteriore trattamento chirurgico.

#### **COSA DEVE SAPERE**

Come previsto dalla legge n°. 194 del 22 maggio 1978, Lei dovrà avere un documento d'identità e un certificato di richiesta di interruzione volontaria di gravidanza rilasciato da un medico non obiettore. Per l'aborto farmacologico Lei **dovrà essere ricoverata per tre giorni** e sottoporsi ad una visita ambulatoriale il 14° giorno dopo l'aborto.

Il primo giorno di ricovero le saranno somministrate per via orale 3 compresse di Mifepristone (RU486), che agisce bloccando gli effetti del progesterone, l'ormone che permette alla gravidanza di progredire. Dopo la somministrazione di Mifepristone in alcuni casi si possono avere dolori e perdite di sangue e nel 5% delle pazienti può già verificarsi l'aborto.

Il terzo giorno di ricovero le saranno somministrate per via orale 2 compresse di Misoprostol, un farmaco della famiglia delle prostaglandine, che agisce sull'utero preparato dal Mifepristone provocando dopo un periodo variabile l'aborto con espulsione del materiale abortivo. Dopo 3 ore dalla prima somministrazione di Misoprostol, se non si è ancora verificata l'espulsione del materiale abortivo le verranno somministrate altre due compresse di Misoprostol.

Dalla somministrazione del Misoprostol all'espulsione del feto Lei sentirà dolori solitamente più forti di quelli mestruali che si riducono normalmente con l'avvenuto aborto. L'aborto in circa il 50-60% dei casi avviene entro 4 ore dall'assunzione del Misoprostol, nel 20-25% dopo entro le 24 ore e nel 10% successivamente.

E' 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.

Quando abortirà, lei si accorgerà di abortire, ma normalmente non vedrà il prodotto dell'espulsione, poiché a questa epoca l'embrione misura circa 0,5-1,5 cm ed è difficilmente individuabile in mezzo al sangue, alla mucosa ed ai coaguli. Circa 2-5 donne su 100 devono essere sottoposte ad un "raschiamento" per completare l'interruzione di gravidanza o per bloccare perdite ematiche eccessive.

Nel caso di ragionevole certezza che il trattamento farmacologico non abbia avuto successo (1 % dei casi circa) e Lei decidesse di proseguire con l'aborto, verrà effettuata una valutazione clinica su come proseguire con le seguenti possibilità: 1) esecuzione dell'aborto chirurgico immediata o nei tempi più brevi possibili senza dimissione dall'ospedale; 2) la prosecuzione del tentativo farmacologico con farmaci attualmente registrati in Italia con questa indicazione (Gemeprost, Sulprostone, Metilergometrina maleato)

Il 14° giorno dopo le dimissioni Lei dovrà effettuare una visita di controllo. In seguito alla visita di controllo nell'1-2% dei casi è possibile che sia necessario un raschiamento per aborto incompleto o per emorragia eccessiva.

Al momento Le verrà chiesto di compilare un questionario anonimo che, insieme con la scheda domiciliare, servirà a migliorare nel tempo la tecnica e le modalità del servizio.

### **COSA DEVE SAPERE SE DECIDE DI INTERROMPERE L'ABORTO FARMACOLOGICO**

Se Lei dovesse decidere di sospendere il trattamento dopo l'assunzione del primo farmaco (Mifepristone, RU486), cioè durante il primo o il secondo giorno di ricovero, non vi sarebbero conseguenze aggiuntive ai rischi normali di malformazioni di ogni gravidanza e il rischio addizionale di aborto si annullerebbe entro pochi giorni.

Se invece la gravidanza dovesse proseguire (meno di 1 caso su 100) dopo l'assunzione del secondo farmaco, cioè dopo il terzo giorno di ricovero, nel caso di ragionevole certezza che il trattamento non abbia avuto successo e Lei decidesse di proseguire la gravidanza vi sarebbe un aumento dei rischi di malformazioni del feto. I bambini nati da donne che hanno tentato senza successo una induzione di aborto farmacologico all'inizio della gravidanza, possono presentare alla nascita la sindrome di Möbius (paralisi congenita del sesto nervo cranico e di altri nervi cranici) o un aumento della frequenza di malformazioni superiore all'attesa quali idrocefalia, oloprosencefalia (incompleta divisione degli emisferi cerebrali), estrofia della vescica (alterazione della normale funzionalità della vescica), briglie amniotiche (che possono

causare alterazioni dello sviluppo degli arti e di altri organi), difetti di riduzione terminale traversa degli arti (malformazioni degli arti), artrogriposi (malformazioni degli arti).

### **EFFETTI COLLATERALI**

**Dolori crampiformi** addominali di tipo mestruale un po' più forti durante il periodo in cui avverrà l'espulsione del feto. Il 20-30% delle donne non avverte alcun dolore, il 50-60% accusa dolori sopportabili, mentre il 20-30% delle donne necessita di antidolorifici. Come antidolorifici possono essere somministrati il paracetamolo, il paracetamolo+codeina o il ketorolac.

**Mal di testa** che si può verificare nel 2-30% dei casi.

**Nausea** nel 40-60% dei casi e **vomito** nel 20% dei casi.

**Diarrea** nel 10-20% dei casi, che però è transitoria.

**Stato di debolezza** nel 10% dei casi

Un **rialzo febbrile** inferiore a 38° C è normale. In caso di un rialzo febbrile maggiore che duri più di 4 ore Lei dovrebbe contattare il Centro ginecologico di riferimento.

Il dolore e gli altri sintomi si riducono dopo l'avvenuto aborto e ad eccezione del dolore per gli altri sintomi normalmente non è necessario alcun trattamento.

**Perdite di sangue** sono come quelle che si verificano dopo un aborto spontaneo e sono paragonabili a quelle dei giorni in cui il flusso mestruale è maggiore (mestruazioni abbondanti). Le perdite di sangue continueranno anche se più ridotte per alcuni giorni, mediamente per 9 giorni. Lei dovrà preoccuparsi se, in qualsiasi momento, in due ore consecutive avrà cambiato quattro assorbenti "maxi" o "large" (del tipo "flussi abbondanti" o "per la notte"), oppure se riterrà che le perdite siano eccessivamente abbondanti.

Le verrà fornito un numero di telefono a cui chiamare per comunicazioni o ricevere consigli telefonici e in ogni caso per ogni evenienza potrà sempre rivolgersi al "Pronto Soccorso Ginecologico" dell'Ospedale dove troverà sempre (24 ore su 24) un medico che la visiterà e saprà consigliarLa al meglio.

**Sepsi (presenza di germi patogeni nel sangue)** con pericolo di vita in un caso su 100.000. Non ci sono evidenze sull'utilità della profilassi antibiotica ed è un rischio presente con tutte le metodiche per l'aborto. In caso di debolezza, nausea, vomito, diarrea con o senza febbre per più di 24 ore dopo l'ultima somministrazione di Misoprostolo, Lei dovrebbe avvertire urgentemente il Centro ginecologico di riferimento

### **NUOVA GRAVIDANZA**

Come dopo un aborto chirurgico lei potrà rimanere incinta già nelle prime settimane dopo l'aborto, anche se dovessero persistere ancora delle perdite ematiche. Se vuole evitare una nuova gravidanza adotti subito un sistema contraccettivo; il profilattico è il sistema immediato più sicuro che le consigliamo in attesa di una valutazione con il suo medico.

E' consigliabile non avere rapporti con penetrazione fino alla visita di controllo.

## ALLEGATO 4

### Consenso informato

#### **Per l'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) con metodo farmacologico mediante l'uso di mifepristone (RU486) e misoprostol''**

1. Ho letto le informazioni, che mi sono state consegnate, sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) mediante Mifepristone e Misoprostol e ho avuto le risposte alle mie domande sulle implicazioni di questo trattamento, alternativo a quello chirurgico.
2. Ho capito che io sono nelle condizioni di potere scegliere l'aborto con il "metodo farmacologico", poiché dai dati clinici risulta che la mia gravidanza sia dentro l'utero e sia di epoca gestazionale appropriata.
3. Tale metodo implica l'assunzione per via orale di 3 compresse di Mifepristone (RU486) (farmaco registrato all'estero per questa indicazione) il primo giorno e l'assunzione per via orale di 2 compresse di Misoprostol (farmaco registrato in Italia per altre indicazioni) dopo due giorni, con un'eventuale seconda somministrazione di altre 2 compresse dopo 3 ore.
4. Ho capito che dovrò rimanere ricoverata per 3 giorni e che c'è una piccola probabilità (circa il 5-6%) che l'espulsione del prodotto del concepimento possa verificarsi già dopo l'assunzione del Mifepristone (RU486), prima dell'assunzione del Misoprostol.
5. Ho capito che dovrò rimanere in ospedale anche dopo l'assunzione del Misoprostolo e che l'aborto nel 50-60% dei casi avverrà entro 4 ore e nell'80% dei casi in giornata. So che se dovessi chiedere di essere dimessa, contro il parere dei sanitari, l'espulsione potrebbe avvenire fuori dall'ospedale.
6. Ho capito che in una piccola percentuale di casi (2-3%) l'aborto non avviene completamente e che potrà quindi essere necessario prendere altri provvedimenti medici o chirurgici.
7. Ho capito che, trascorse 24 ore dalla somministrazione del Misoprostol, nel caso di ragionevole certezza che il trattamento non abbia avuto successo, o che io decida di interromperlo, verrà effettuata una valutazione clinica su come proseguire con le seguenti possibilità: 1) l'esecuzione dell'aborto chirurgico immediata o nei tempi più brevi possibili, senza dimissione; 2) la prosecuzione del tentativo farmacologico con farmaci attualmente disponibili e registrati in Italia per questa indicazione (gemeprost, sulprostone, metilergometrina maleato), sempre in regime di ricovero; 3) l'eventuale dimissione nel caso che io decida di proseguire la gravidanza, essendo a conoscenza dei rischi fetali connessi, o di avere una pausa di riflessione prima di riattivare le procedure previste dalla legge n.194 del 1978. In ogni caso mi verrà richiesto di sottoscrivere un nuovo consenso informato.
8. Ho capito che le perdite ematiche vaginali saranno più abbondanti di un normale flusso mestruale e che in una piccola percentuale di casi (1-3%), se persisteranno eccessive, potranno condurre anche alla necessità di una revisione chirurgica della cavità uterina.
9. Mi è stato spiegato che, come per l'aborto chirurgico, perdite ematiche eccessive nei giorni successivi possono comportare anche se raramente l'insorgere di una grave anemia, per cui non si può escludere la rara possibilità di una trasfusione; in tale eventualità mi verrà chiesto di sottoscrivere un ulteriore documento di autorizzazione.

10. So che potrò rinunciare all'aborto farmacologico in qualunque momento, sia per essere inserita nelle ordinarie procedure per l'IVG con metodo chirurgico e sia nel caso volessi proseguire la gravidanza.

11. Sono stata informata che, se dovessi sospendere il trattamento dopo l'assunzione del primo farmaco (Mifepristone – RU486) e la gravidanza proseguisse, non vi sarebbero presumibilmente conseguenze aggiuntive ai rischi di malformazioni di ogni gravidanza normale e che il rischio di aborto tornerebbe ad essere quello normale di ogni gravidanza entro pochi giorni.

Sono stata informata inoltre che, se la gravidanza dovesse proseguire dopo il trattamento completo (meno dell'1% dei casi), vi sarebbe una probabilità aggiuntiva di malformazioni alla nascita. In sintesi, si tratta di gravi malformazioni che interessano il sistema nervoso centrale e quello periferico, il sistema scheletrico (faccia e arti) e la formazione della vescica. Questo rischio aggiuntivo di malformazioni è inferiore all'1%. Se confermassi la scelta di abortire, mi verrebbe proposto l'aborto chirurgico.

12. Sono stata informata che il rischio di morte per complicazioni settiche (rischio presente con tutte le metodiche per l'aborto) è stimato in circa 1 su 100.000 aborti e non vi sono evidenze scientifiche sull'utilità della profilassi antibiotica.

13. Mi sono stati spiegati quali sono i prevedibili sintomi che accompagneranno l'aborto e i trattamenti sintomatici consigliati

14. Mi è stato indicato un numero telefonico a cui rivolgermi per consigli e so che potrò recarmi a qualsiasi ora presso la U.O. di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale ....., dove è sempre presente un medico.

15. So che dovrò venire tra circa 14 giorni per accertare che l'aborto sia avvenuto senza complicazioni.

**Decido quindi di accettare il trattamento medico dell'aborto.**

**Tornerò per una visita di controllo il giorno che mi verrà indicato.**

Osservazioni

.....  
.....

Data..... Nome e firma della paziente.....

Nome (o timbro) e firma del Medico.....



## ALLEGATO 5

### QUESTIONARIO ANONIMO DA SOMMINISTRARE ALLE PAZIENTI.

Al fine di migliorare il servizio, la invitiamo a rispondere in modo anonimo e in busta chiusa.

#### DOMANDE CON RISPOSTA ANONIMA IN BUSTA CHIUSA

1) COME GIUDICA COMPLESSIVAMENTE IL SERVIZIO OFFERTO ? (una sola risposta)

- a) SCARSO
- b) INSUFFICIENTE
- c) SUFFICIENTE
- d) DISCRETO
- e) BUONO

3) COSA DEL SERVIZIO OFFERTO NON LE E' PIACIUTO E VORREBBE CHE CAMBIASSE ? (una sola risposta)

.....

.....

.....

.....

2) COME GIUDICA L'IMPEGNO DEL PERSONALE ? (una sola risposta)

MEDICI	INFERMIERI	IMPIEGATI
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) SCARSO</li> <li>b) INSUFFICIENTE</li> <li>c) SUFFICIENTE</li> <li>d) DISCRETO</li> <li>e) BUONO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) SCARSO</li> <li>b) INSUFFICIENTE</li> <li>c) SUFFICIENTE</li> <li>d) DISCRETO</li> <li>e) BUONO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) SCARSO</li> <li>b) INSUFFICIENTE</li> <li>c) SUFFICIENTE</li> <li>d) DISCRETO</li> <li>e) BUONO</li> </ul>

3) COSA DELL' ATTEGGIAMENTO DEL PERSONALE NON LE E' PIACIUTO E VORREBBE CHE CAMBIASSE ? (una sola risposta)

.....

.....

.....  
.....

4) SE AVEVA GIA' FATTO UN ABORTO CHIRURGICO, QUALE RITIENE MIGLIORE?

MEDICO ( )      CHIRURGICO ( )

5) SCEGLIEREBBE ANCORA IL METODO MEDICO ?    SÌ ( )    NO ( )

6) LO CONSIGLIEREBBE AD ALTRI?            SÌ ( )    NO ( )

ANCORA UNA VOLTA GRAZIE PER LA SUA PREZIOSA COLLABORAZIONE.

**ALLEGATO 6**

**INFORMAZIONI PER LA PAZIENTE ALLA DIMISSIONE**

**DOPO L'ASSUNZIONE DEL MIFEPRISTONE**

1. CONDUCA UNA VITA NORMALE, SENZA LIMITAZIONI.

**DOPO L'ASSUNZIONE DEL MISOPROSTOL**

1. NON USI GLI ASSORBENTI INTERNI.
2. NON RIMANGA A LETTO.
3. PUO' FARE LA DOCCIA.
4. PUO' MANGIARE (poco).

**NEI PRIMI GIORNI DOPO LE DIMISSIONI**

1. NON USI ASSORBENTI INTERNI (se non per periodi molto brevi).
2. FACCIA LA DOCCIA, NON IL BAGNO.
3. NON ABBIA RAPPORTI CON PENETRAZIONE PER ALMENO SETTE GIORNI (meglio se fino alla visita di controllo).
4. NON RIMANGA A LETTO E FACCIA UNA VITA NORMALE.
5. CONSULTI IL MEDICO :
  - SE LA FEBBRE E' MAGGIORE DI 38° .
  - SE IL DOLORE PERSISTE A LUNGO MOLTO FORTE SENZA PERDITE.
  - SE IL DOLORE NON SI RIDUCE CON I FARMACI.
  - SE AVRA' CAMBIATO PIU' DI QUATTRO ASSORBENTI "MAXI" IN DUE ORE.

**TELEFONO PER CONSULTAZIONI:** .....

## ALLEGATO 7

### SCHEDA CLINICA INDIVIDUALE

NOME PAZIENTE:.....

***CRITERI INCLUSIONE***

SI NO

**Gravidanza fino a 49 gg**

Richiesta IVG legge 194/78

( ) ( )

Ecografia

( ) ( )

Disponibilità visita di controllo

( ) ( )

Firma consenso informato

( ) ( )

***CRITERI ESCLUSIONE***

SI NO

Gravidanza extrauterina

( ) ( )

Coagulopatie / Anticoagulanti

( ) ( )

Insufficienza surrenalica

( ) ( )

Asma grave

( ) ( )

Allergia prostaglandine

( ) ( )

Grave anemia (Hb < 7 mg/dl)

( ) ( )

Diabete complicato

( ) ( )

IUD (rimosso data .....

( ) ( )

DATA INIZIO TRATTAMENTO.....

**MIFEPRISTONE**                      **600 mg ( )**

**MISOPROSTOL**                      **1° dose 400 µg per os ( )      2° dose 400 µg per os ( )**

**EPOCA GESTAZIONALE**                      ..... **giorni**

DATA DI NASCITA ..... (ETA' .....)

PESO Kg .....

PROVINCIA (O STATO) DI NASCITA .....

NAZIONALITÀ .....

PROVINCIA DI RESIDENZA .....

TITOLO DI STUDIO .....

OCCUPAZIONE .....

STATO CIVILE .....

PARITÀ [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]

ANAMNESI OSTETRICA		Numero	Anno	Annotazioni
Parti spontanei				
Tagli cesarei				
Aborti 1° trimestre	Completo			
	RCU post-ab.			
	RCU elettiva			
Aborti 2° trimestre	Completo			
	RCU post-ab.			
	RCU elettiva			
IVG < 90 giorni				
IVG > 90 giorni				
Gravidanze Ectopiche				

CONTRACCEZIONE ULTIMI SEI MESI Sì ( ) No ( )

EP ( ) IUD ( ) Profilattico regol. ( ) Calcolo giorni ( ) Altro ( ) .....

NEL MESE DEL CONCEPIMENTO Sì ( ) No ( )

EP ( ) IUD ( ) Profilattico regol. ( ) Calcolo giorni ( ) Altro ( ) .....

CONTRACCETTIVO ULTIMO UTILIZZATO .....

MOTIVO DELLA EVENTUALE SOSPENSIONE:

Per mia scelta ( ) .....

Per consiglio medico ( ) .....

Per altro ( ) .....

PREGRESSI INTERVENTI CHIRURGICI: SÌ ( ) NO ( )

QUALI.....  
 .....  
 .....

PATOLOGIE DI RILIEVO .....

.....  
 .....

ASSUNZIONE ATTUALE DI FARMACI : SÌ ( ) No ( )

QUALI :.....  
 .....

PERCHE' HA SCELTO IL METODO FARMACOLOGICO ?

per evitare l'anestesia	Sì ( ) No ( )
per evitare l'intervento chirurgico	Sì ( ) No ( )
perché si può fare prima	Sì ( ) No ( )
perché la donna è più coinvolta	Sì ( ) No ( )
perché il partner è più coinvolto	Sì ( ) No ( )
perché è più naturale	Sì ( ) No ( )
è più intimo	Sì ( ) No ( )
è un metodo più autonomo	Sì ( ) No ( )
non si interviene sulle zone genitali	Sì ( ) No ( )
ha meno complicazioni	Sì ( ) No ( )
è più moderno	Sì ( ) No ( )
altro motivo .....	.....

DA CHI LO HA SAPUTO ?

medico di base ( )	consultorio ( )	amica ( )	televisione ( )
ginecologo ( )	medico di base ( )	giornali ( )	radio ( )
ospedale ( )	partner ( )	internet ( )	altro ( ) .....

**DIARIO CLINICO**

**GIORNO 1** .....DATA.....

U. M. ..... EPOCA GESTAZIONALE ..... giorni

ECOGRAFIA camera ovulare in utero ( ) conferma epoca gestazionale ( )

EMOGRUPPO ..... prelievo Sì ( ) No ( )

EMOCROMO data ..... Hb..... Plt..... prelievo Sì ( ) No ( )

Eventuali disturbi nell'attuale gravidanza:.....

**MIFEPRISTONE 600 mg ( ) ora .....**

---

**GIORNO 2:**

Osservazione:.....

---

**GIORNO 3** .....Data:.....

ABORTO GIA' AVVENUTO Sì ( ) No ( )

E' STATO NECESSARIO UN INTERVENTO SANITARIO? Sì ( ) No ( )

QUALE? - Consiglio telefonico .....  
- Pronto soccorso .....  
- Altro .....

RCU Sì ( ) No ( ) .....Quando?.....Perché?.....

ECOGRAFIA aborto completo ( ) aborto incompleto ( ) camera ovulare in utero ( )

SINTOMI LAMENTATI A DOMICILIO

Sintomi lamentati a domicilio	SÌ	NO	Farmaco assunto e dose
PERDITE EMATICHE (macchie)			
PERDITE EMATICHE (tipo flusso)			
DOLORI PELVICI (tipo mestruali)			
MAL DI TESTA			
NAUSEA			
VOMITO			
INSONNIA			
ANSIA			
DIARREA			
FEBBRE > 38°			
DEBOLEZZA			
VERTIGINI – LIPOTIMIA			
MAL DI SCHIENA			
TENSIONE MAMMARIA			
ALTRO			

**MISOPROSTOL (1ª dose)**    400 µg per os ( )    ora .....

SOSPETTA ESPULSIONE PRIMA DELLA SECONDA DOSE    Sì ( ) No ( )

ECOGRAFIA    Sì ( ) No ( )

- aborto completo ( )    aborto incompleto ( )    camera ovulare in utero ( )

RCU    Sì ( ) No ( )

Sintomi dopo 1ª dose di misoprostol	Sì	No	Farmaco e dose
PERDITE EMATICHE (macchie)			
PERDITE EMATICHE (tipo flusso)			
DOLORI PELVICI (tipo mestruali)			
MAL DI TESTA			
NAUSEA			
VOMITO			
INSONNIA			
ANSIA			
DIARREA			
FEBBRE > 38°			



DEBOLEZZA			
VERTIGINI – LIPOTIMIA			
MAL DI SCHIENA			
TENSIONE MAMMARIA			
ALTRO			

Eseguita immunoprofilassi anti-Rh Sì ( ) No ( )

Annotazioni.....  
 .....  
 .....

**MISOPROSTOL (2ª dose)** 400 µg per os ( ) ora .....

SOSPETTA ESPULSIONE Sì ( ) No ( ) ora .....

ECOGRAFIA Sì ( ) No ( )

aborto completo ( ) aborto incompleto ( ) camera ovulare in utero ( )

RCU Sì ( ) No ( )

Sintomi dopo 2ª dose di misoprostolo	Sì	No	Farmaco e dose
PERDITE EMATICHE (macchie)			
PERDITE EMATICHE (tipo flusso)			
DOLORI PELVICI (tipo mestruali)			
MAL DI TESTA			
NAUSEA			
VOMITO			
INSONNIA			
ANSIA			
DIARREA			
FEBBRE > 38°			
DEBOLEZZA			
VERTIGINI - LIPOTIMIA			
MAL DI SCHIENA			
TENSIONE MAMMARIA			
ALTRO			




COLLOQUIO CON LA PAZIENTE SULLA ACCETTABILITA' DEL METODO

1. I **sintomi** sono stati maggiori di quelli che lei si attendeva?    Sì ( ) No ( )
2. I **sintomi** sono stati accettabili?    Sì ( ) No ( )
3. Quale è stato il **sintomo** che le ha dato più fastidio? .....
4. Il suo **flusso mestruale** è solitamente doloroso ?    Sì ( ) No ( )
5. Il **dolore** è stato più forte di quello mestruale?    Sì ( ) No ( )
6. Come giudica il **dolore**?   Scarso ( ) Fastidioso ( ) Sopportabile ( ) Insopportabile ( )
7. In una scala da 1 a 10, che punteggio darebbe al dolore mestruale e a quello abortivo?  

**Dolore Mestruale**.....    **Dolore Abortivo**.....
8. Quanti giorni è durato il **dolore**?   < 1 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3-4 ( ) 5-7 ( ) > 7 ( )
9. Quanti giorni dura il suo **flusso mestruale**?   1-3 ( ) 4-5 ( ) > 5 ( )
10. Le **perdite di sangue** sono state maggiori di quelle del suo flusso mestruale? Sì ( ) No ( )
11. Quanti giorni sono durate le **perdite di sangue**?   1-2 ( ) 3-4 ( ) 5-6 ( ) 7-8 ( ) > 9 ( )
12. Per quanti giorni le **perdite di sangue** sono state superiori a quelle dei giorni di flusso mestruale maggiore?  
 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5-7 ( ) > 7 ( )
13. Ha cercato il coinvolgimento del suo **partner**?   Sì ( ) No ( ) .....
14. Il suo partner le è stato di aiuto?    Sì ( ) No ( )
15. L'aborto si è svolto nei **tempi** e nei **modi** che, più o meno, si aspettava ?   Sì ( ) No ( )
16. Rispetto alle sue attese, l'**impegno** richiesto è stato?   uguale ( ) minore ( ) maggiore ( )
17. L'**attesa** dell'aborto è stata accettabile?   Sì ( ) No ( )
18. Nelle medesime condizioni **sceglierebbe ancora** il metodo medico?   Sì ( ) No ( )
19. Se una sua **amica** le confidasse di volere abortire con il metodo medico, ma di essere perplessa, lei sulla base della sua esperienza cosa le consiglierebbe?
  - a) il **metodo chirurgico** ( )
  - b) il **metodo medico** ( ).

***SCHEMA SINTETICA***

**NOME PAZIENTE**.....

**ASSUNZIONE DI MIFEPRISTONE**    Sì ( ) No ( )

**PRIMA DOSE DI MISOPROSTOLO**    Sì ( ) No ( )

**SECONDA DOSE MISOPROSTOLO**    Sì ( ) No ( )

**ABORTO COMPLETO**    Sì ( ) No ( )

**ABORTO INCOMPLETO**    spessore endometrio ( mm ..... )  
   persistenza di materiale ovulare    Sì ( ) No ( )

**PERSISTENZA GRAVIDANZA**    Sì ( ) No ( )

**ESEGUITA RCU**    Sì ( ) No ( ) (il giorno .....) per .....

**ESAME ISTOLOGICO**    materiale ovulare    Sì ( ) No ( )

**EMOCROMO**    Hb    1) .....(data)...    2) .....(data).....

**FARMACI PER DOLORE**    Sì ( ) No ( ) .....

**TERAPIA ANTIBIOTICA**....Sì ( ) No ( )    Quale.....  
.....Quando.....

**FARMACOVIGILANZA**    reazioni avverse .....

**NOTE** .....

.....  
.....

DATA.....

FIRMA DEL MEDICO

.....

