

21

AGOSTO
2024

BUONE PRATICHE CLINICO-ASSISTENZIALI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ABORTO

REALIZZATO DALLA FONDAZIONE CONFALONIERI RAGONESE
SU MANDATO SIGO, AOGOI, AGUI

RACCOMANDAZIONI



BUONE PRATICHE CLINICO-ASSISTENZIALI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ABORTO

DIRETTIVO FONDAZIONE

PRESIDENTE	Claudio Crescini		
PAST PRESIDENT	Antonio Ragusa		
VICE PRESIDENTE	Fabio Parazzini		
CONSIGLIERI	Mario Massacesi	Antonio Mollo	
	Herbert Valenise	Mario Vicino	
SEGRETARIO	Giangavino Peppi		
REVISIONI DEI CONTI	Franco Doganiero	Laura Giambanco	
	Bianca Masturzo		



DIRETTIVO AOGOI

PRESIDENTE	Antonio Chiàntera		
PAST PRESIDENT	Elsa Viora		
VICE PRESIDENTI	Sergio Schettini	Gianfranco Jorizzo	
SEGRETARIO NAZIONALE	Carlo Maria Stigliano		
VICE SEGRETARIO	Giampaolo Mainini		
TESORIERE	Maurizio Silvestri		
CONSIGLIERI	Franco Marincolo	Maria Giovanna Salerno	Eleonora Coccolone
PRESIDENTE UFFICIO LEGALE	Fabio Parazzini		
MEMBRI COOPTATI	Sabina Di Biase	Riccardo Morgera	Pasquale Pirillo



DIRETTIVO SIGO

PRESIDENTE	Vito Trojano		
PAST PRESIDENT	Nicola Colacurci		
PRESIDENTE ELETTO	Elsa Viora		
VICE PRESIDENTE	Maria Giovanna Salerno		
TESORIERE	Enrico Vizza		
SEGRETARIO	Valeria Dubini		
CONSIGLIERI	Giuseppe Bifulco	Ettore Cicinelli	Eleonora Coccolone
	Silvia Von Wunster		
COLLEGIO DEI PROBIVIRI	Marco Bonito	Giovanni Di Vagno	Felice Petraglia
	Maurizio Silvestri		
REVISORI DEI CONTI	Daniela Anzelmo	Rosalba Giacchello	Mariateresa Orlando



SIGO
SOCIETÀ ITALIANA
DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

DIRETTIVO AGUI

PRESIDENTE	Rossella Nappi		
PAST PRESIDENT	Giovanni Scambia		
PRESIDENTE ELETTO	Luigi Nappi		
SEGRETARIO	Paolo Mannella		
TESORIERE	Antonella Cromi		
CONSIGLIERI	Alessandra Andrisani	Francesco Fanfani	
RAPPRESENTANTE DEGLI SPECIALIZZANDI	Dario Colacurci		



RACCOMANDAZIONI E BUONE PRATICHE IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Il mandato della Fondazione Confalonieri Ragonese

La Fondazione nasce il 26 ottobre 1999 per iniziativa di AOGOI al fine di promuovere la diffusione e l'applicazione di comportamenti clinici in ostetricia e ginecologia basati su conoscenze aggiornate.

È un progetto non solo di crescita per il team direttamente interessato alla pratica clinica in tale ambito ma anche di promozione della cultura scientifica nella popolazione delle donne che spesso usufruiscono solo della disinformazione disponibile nella rete web.

Per realizzare questi obiettivi e dar valore a una buona assistenza alla nascita ed una buona cura delle donne, vengono redatte raccomandazioni e documenti di posizione frutto del lavoro generoso e gratuito di moltissime colleghe e colleghi che operano in tutte le regioni italiane.

La medicina è diventata sempre più complessa, ogni giorno si pubblicano decine di migliaia di lavori scientifici di cui una parte ottenuta a pagamento dalle riviste cosiddette "predatorie" senza un'adeguata verifica della loro attendibilità. È diventato quindi per ognuno di noi difficile destreggiarsi in questa tempesta di informazioni e cogliere ciò che realmente ha valore nella pratica clinica.

Anche le persone che si affidano a noi hanno esigenze molto elevate talvolta al di sopra di quanto la medicina può oggi realmente offrire ed inoltre i mezzi e gli organici di cui le strutture sanitarie dispongono sono sempre meno adeguati al fabbisogno della popolazione.

Ciononostante l'ostetricia e la ginecologia italiane si collocano per qualità e risultati ai vertici delle classifiche internazionali.

Basti ricordare che la mortalità materna in Italia è meno della metà di quella degli Stati Uniti.

Il merito va ascritto agli operatori che mantengono livelli di qualità molto alti nonostante tutte le difficoltà che si incontrano ogni giorno.

La Fondazione si propone di sostenere lo sforzo di tutti gli operatori cercando di accompagnarli soprattutto nei momenti difficili dove le scelte cliniche possono rivelarsi esiziali fornendo un materiale di consultazione agevole, di facile applicazione e soprattutto aggiornato. Per questo si prediligono raccomandazioni, consigli di buone pratiche e documenti di posizione, perché sono mezzi agevoli e facilmente aggiornabili rispetto alle più complesse e rigide linee guida.

In periodo storico in cui la professione medica soprattutto in Italia è sempre più impegnativa, totalizzante, scarsamente riconosciuta anche da un punto di vista economico e che vede una fuga di professionisti dal pubblico ed un crescente *burnout* diventa fondamentale favorire e costruire momenti di aggregazione, crescita e sostegno per tutti gli operatori.

Da ultimo ricordo che è possibile sostenere la Fondazione anche con il 5X1000:

Destina il tuo 5 PER MILLE dell'IRPEF (sul mod. 730 o mod. UNICO o mod. CUD) firmando e indicando il codice fiscale 97201430150 nel riquadro "enti di volontariato"

Il Presidente della Fondazione

C. Crescini



COORDINATORI DEL GRUPPO DI LAVORO

Alessandra Meloni
Silvana Agatone

GRUPPO DI LAVORO

Augusta Angelucci
Caterina Arcidiacono
Emilio Arisi
Arianna Cadeddu
Vito Cofelice
Giancarlo Conoscenti
Mariarosaria Di Tommaso
Lorena Driul
Valeria Dubini
Carmelina Ermio
Francesca Esposito
Carmela Ferreri
Manila Ferretti
Laura Imbruglia
Marinella Lenzi
Anna Maria Marconi
Bianca Masturzo
Letizia Mencarini
Marco Monti
Elisa Moro
Valentina Mureddu
Marco Orlando
Giovanna Scassellati
Irene Sciacovelli
Angela Spinelli
Valeria Taccori
Marina Toschi
Anna Uglietti
Silvio Viale
Stefano Vitali
Silvia von Wunster

CONSULENTI

SIEOG
(Tiziana Frusca, Maria Gabriella Aiello)
Presidenza Commissione Allattamento SIN
(Riccardo Davanzo)

REVISORI

Emilio Arisi
Mariarosaria Di Tommaso
Laura Imbruglia
Bianca Masturzo
Elisa Moro
Marco Orlando
Anna Uglietti



INDICE

Premessa	4
Metodologia	4
Abbreviazioni	7
Glossario e definizioni	8
Sintesi buone pratiche clinico-assistenziali per il trattamento farmacologico dell'aborto	9
Capitolo 1 - Farmaci per l'induzione dell'aborto	17
1.1 Mifepristone	17
1.2 Misoprostolo	19
1.3 Intervallo ottimale di assunzione mifepristone-misoprostolo	21
1.4 Regime terapeutico	21
1.5 Altri farmaci	22
Capitolo 2 - Aborto farmacologico nei primi 90 giorni	25
2.1 Controllo pre-procedura	25
2.2 Procedura terapeutica	31
2.3 Regime terapeutico	34
2.4 Buone pratiche organizzative	36
2.3 Controllo post-procedura	40
Capitolo 3 - Aborto farmacologico oltre i 90 giorni	45
3.1 Controllo pre-procedura	45
3.2 Procedura terapeutica	52
3.3 Regime terapeutico	53
3.4 Buone pratiche organizzative	57
3.5 Controllo post-procedura	58
Capitolo 4 - Terapie complementari	62
4.1 Terapia del dolore	62
4.2 Immunoprofilassi RH	62
4.3 Profilassi antibiotica	63
4.4 Inibizione della lattazione	63
Capitolo 5 - Contraccezione post-aborto	65
Appendice 1 - L'aborto in Italia	70
Appendice 2 - Regolamentazione per l'uso di mifepristone e misoprostolo in Italia	79
Appendice 3 - Telemedicina	85
Allegato 1 - Mifepristone e Misoprostolo in corso di lattazione	90
Bibliografia	92

PREMESSA

L'interruzione di una gravidanza, sia che avvenga spontaneamente sia che venga richiesta dalla donna, è sempre comunque una esperienza stressante e di grande impatto emotivo. Tutto ciò è vero anche se esiste una grande variabilità del vissuto di ogni singola donna legata all'essere della singola persona, al contesto sociale, economico, culturale e religioso in cui essa vive. Come ha ben dimostrato Alessandra Piontelli nel suo libro "Il culto del feto" il vissuto della gravidanza è molto cambiato nel corso degli anni ed il valore del prodotto del concepimento si è profondamente modificato.

Fino ad alcuni anni fa le donne la cui gravidanza si era arrestata o veniva interrotta soprattutto nel primo trimestre dovevano essere sottoposte ad un intervento chirurgico definito in termini strettamente medici a bassa complessità (termine tecnico che tuttavia mal si adatta al vissuto di chi lo subiva).

L'intervento consisteva in una revisione strumentale della cavità uterina ("raschiamento") sostituito negli anni successivi con una aspirazione del contenuto della cavità uterina avvalendosi di una cannula ("isterosuzione"). Si rendeva necessaria una dilatazione forzata del collo dell'utero con il rischio di causare una incontinenza cervicale, era necessaria una sedazione profonda e vi era il pericolo di perforare accidentalmente il viscere uterino. In qualche caso, anche se raramente, le complicanze includevano sepsi, shock emorragico e ricorso all'isterectomia.

L'evoluzione della medicina ed in particolare della farmacologia ha consentito oggi di abbandonare come prima scelta il trattamento chirurgico e di sostituirlo con quello medico riducendo le complicanze, l'impatto negativo sull'integrità dell'apparato genitale soprattutto nella prospettiva di una nuova gravidanza, lo stress legato all'attesa dell'intervento e non da ultimo una riduzione dei costi. Farmaci e posologia sono ormai ben definiti e codificati da una serie di casistiche ampie e esaustive.

Lo stesso vale per quanto concerne la medesima problematica in epoca gestazionale più avanzata rispetto al primo trimestre e che è sempre stata di maggior complessità e gravata da potenziali gravi complicanze.

Si tratta di circostanze quotidiane della pratica clinica ostetrica che non sempre sono di facile gestione anche per gli aspetti legali, emotivi ed etici fortemente presenti e che si sovrappongono a quelli esclusivamente tecnici. È di conseguenza estremamente arduo redigere raccomandazioni o linee guida che possano rispondere a tutti i quesiti e soddisfare tutte le necessità degli operatori.

Per questo motivo un gruppo nutrito di colleghe e di colleghi di grande esperienza ha lavorato per molto tempo su questo tema, ha analizzato un numero consistente di pubblicazioni, si è più volte confrontato ed ha rivisto e ridiscusso ripetutamente il documento.

Ad esse va un grandissimo ringraziamento da parte di tutti noi.

La complessità dell'argomento e le sfaccettature di vario genere che lo caratterizzano non potevano ovviamente consentire la redazione di linee guida o raccomandazioni, per questo vengono titolate come buone pratiche assistenziali aperte a suggerimenti, proposte ed anche critiche purchè costruttive.

Leggendo il manoscritto nella sua interezza ho colto appieno la fatica e l'impegno veramente ammirevole che ha permesso dopo un lungo lavoro di licenziare un testo che sarà utile a noi e soprattutto alle donne che si affidano con fiducia alle nostre cure.

C. Crescini

METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) coinvolto nella stesura del documento è costituito da esperti provenienti da tutto il territorio nazionale.

La gestione dell'aborto, spontaneo o volontario, indotto mediante terapia farmacologica è oggetto di numerose raccomandazioni internazionali, emanate sia dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, World Health Organization - WHO) che dalle principali società scientifiche internazionali, quali Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO), National Institute for Clinical Excellence (NICE), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) e American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (vedasi **Tabella 1**).

Tabella 1. Linee guida di riferimento

Fonte	Data di pubblicazione-aggiornamenti	Sitografia
WHO	2023	Clinical practice handbook for quality abortion care¹ https://www.who.int/publications/i/item/9789240075207
	2022	Abortion care guidelines² https://www.who.int/publications/i/item/9789240039483
	2018	Medical management of abortion³ https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/278968/9789241550406-eng.pdf
	2012	Safe Abortion: technical and policy guidance for health system⁴ https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/173586/WHO_RHR_15.04_eng.pdf
RCOG	2022	Best practice in abortion care⁵ https://www.rcog.org.uk/media/geify5bx/abortion-care-best-practice-paper-april-2022.pdf
	2022	Best practice in post-abortion care⁶ https://www.rcog.org.uk/media/k4df0zqp/post-abortion-care-best-practice-paper-april-2022.pdf
	2022	Best practice in telemedicine for abortion care⁷ https://www.rcog.org.uk/media/f32nniuk/abortion-care-telemedicine-best-practice-paper-2022.pdf
	2011	The Care of Women Requesting Induced Abortion (Evidence-based Clinical Guideline No. 7)⁸ https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/other-guidelines-and-reports/the-care-of-women-requesting-induced-abortion-evidence-based-clinical-guideline-no-7/
NICE	2019	Abortion care⁹ https://www.nice.org.uk/guidance/ng140
	2019	Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management¹⁰ https://www.nice.org.uk/guidance/ng126
ACOG	2020	Medication Abortion Up to 70 Days of Gestation¹¹ https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/10/medication-abortion-up-to-70-days-of-gestation
	2018 (2023 interim update)	Early pregnancy loss¹² https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/11/early-pregnancy-loss#:~:text=Definition,7%20weeks%20of%20gestation%20
	2013	Second-Trimester Abortion¹³ https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2013/06/second-trimester-abortion

FIGO	2023	FIGO Mifepristone & Misoprostol and Misoprostol Only Dosing Charts 2023 ¹⁴ https://www.figo.org/figo-mifepristone-misoprostol-and-misoprostol-only-dosing-charts-2023
	2017	FIGO Guidelines for Misoprostol Use Posted on June 29, 2017 ¹⁵ https://www.figo.org/sites/default/files/2020-06/FIGO%20Dosage%20Chart%20-%20ENGLISH.pdf

Il GdL ha provveduto all'analisi, discussione e condivisione di tali raccomandazioni, integrandole con ulteriori dati della letteratura scientifica, al fine di adattare alla realtà clinica e normativa italiana.

Le “Linee di Indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine” del Consiglio Superiore di Sanità (CSS), emanate dal Ministero della Salute il 4 agosto 2020¹⁶, e le successive “Indicazioni operative per l’offerta della interruzione volontaria di gravidanza farmacologica in Italia”, pubblicate a ottobre 2023 dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS)¹⁷, hanno rappresentato il riferimento nazionale.



ABBREVIAZIONI

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>	LEEP	<i>Loop Electrosurgical Excision Procedure</i>
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco	MAV	Malformazioni Artero-Venose
AMM	<i>Autorisation de Mise sur le Marché</i> (Autorizzazione all'Immissione in Commercio)	µg	microgrammi
APA	<i>American Psychological Association</i>	mg	milligrammi
AS	Aborto Spontaneo	NAF	<i>National Abortion Federation</i>
B	Buccale	NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence (United Kingdom)</i>
BCE	Battito Cardiaco Embrionale	OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità (<i>World Health Organization - WHO</i>)
CI	Intervallo di Confidenza	P	Progesterone
CNGOF	<i>Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français</i>	PID	<i>Pelvic Inflammatory Disease</i> (Malattia Infiammatoria Pelvica)
CSS	Consiglio Superiore Sanità	PG	Prostaglandine
CTS	Commissione Tecnico-Scientifica	PGE1	Prostaglandina E1
DH	<i>Day Hospital</i>	PGE2	Prostaglandina E2
DMAP	<i>Depot Medroxyprogesterone Acetate</i>	POP	<i>progesterone-only pill</i>
EPF	<i>European Parliamentary Forum</i>	PPH	<i>Post Partum Hemorrhage</i> (Emorragia Post Partum)
FANS	Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei	Pv	Per via vaginale
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Agenzia per gli Alimenti e Farmaci USA)	RCOG	<i>Royal College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
FIGO	Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia	RCP	Riassunto Caratteristiche Prodotto
Hb	Emoglobina	RCT	<i>Randomized Clinical Trial</i> (Studio Clinico Randomizzato)
HCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i> (Gonadotropina Corionica Umana)	RID	<i>Relative Infant Dose</i> (rapporto tra la dose assunta dal lattante attraverso il latte e la dose materna-pro kg)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé (France)</i>	RR	<i>Relative Risk</i> (Rischio Relativo)
GdL	Gruppo di lavoro	SARC	<i>Short Acting Reversible Contraception</i> (Contraccettivi reversibili a breve termine)
GU	Gazzetta Ufficiale	SARS COV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
h	ore	SFP	<i>Society of Family Planning</i>
IPPF	<i>International Planned Parenthood Federation</i>	SIGO	Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia
ISTAT	Istituto Nazionale di Statistica	SIN	Società Italiana Neonatologia
ISS	Istituto Superiore di Sanità	SL/sl	Sub-linguale
IUD	<i>Intra Uterine Device</i> (Dispositivo intrauterino)	SMFM	<i>Society of Maternal Fetal Medicine</i>
IUD-CU	<i>Copper Intra Uterine Device</i> (Dispositivo intrauterino al Rame)	SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
IUD-LNG	<i>Levonogestrel Intra Uterine Device</i> (Dispositivo Intrauterino con Levonogestrel)	SPRM	<i>Selective Progesterone Receptors Modulators</i> (Modulatori selettivi dei recettori del progesterone)
IUS	<i>Intra Uterine System</i> (Sistema intrauterino)	ss.mm.ii.	successive modificazioni ed integrazioni
IVG	Interruzione Volontaria di Gravidanza	SSN	Servizio Sanitario Nazionale
LARC	<i>Long Acting Reversible Contraception</i> (Contraccettivi Reversibili a Lunga Durata)	UI	Unità Internazionali
		UM	Ultima Mestruazione

GLOSSARIO E DEFINIZIONI

Il GdL ha utilizzato le definizioni che seguono, elaborate sulla base delle linee guida di riferimento (vedasi **Tabella 1**) e dei riferimenti nazionali¹⁶⁻¹⁹. Ai fini del presente documento si intende per:

Aborto spontaneo: gravidanza intrauterina non evolutiva riferibile a un sacco gestazionale vuoto o ad un sacco gestazionale contenente un embrione o un feto privo di attività cardiaca prima che sussista la possibilità di vita autonoma per il feto.

Aborto ritenuto (detto anche aborto interno): arresto di sviluppo della gravidanza con ritenzione in utero del sacco gestazionale vuoto o dell'embrione o del feto o del tessuto deciduo-coriale con cervice uterina chiusa.

Aborto completo: l'embrione o il feto e gli annessi sono stati espulsi completamente. Può derivare da un aborto spontaneo o come esito di una interruzione di gravidanza (IVG), con metodo farmacologico o chirurgico.

Aborto incompleto: la presenza di un canale cervicale pervio e di sanguinamento, laddove non sia stato espulso tutto il contenuto della cavità uterina. L'aborto incompleto può derivare da un aborto spontaneo o come esito di una IVG, con metodo farmacologico o chirurgico.

Residui abortivi: residui di tessuto trofoblastico, membrane o parti embrionali/fetali.

Aborto farmacologico: aborto spontaneo o volontario indotto con l'utilizzo di farmaci.

Interruzione volontaria della gravidanza: aborto indotto legalmente ai sensi della Legge 194/1978.

Aborto primo trimestre: si intende in questo documento aborto ≤ 90 giorni di gestazione, al fine di assimilare le definizioni di aborto spontaneo o volontario in base ai limiti gestazionali imposti dalla Legge 194/78 sull'aborto volontario.

Aborto secondo trimestre: si intende in questo documento aborto > 90 giorni di gestazione e fino all'epoca di possibilità di vita autonoma del feto, al fine di uniformare le definizioni di aborto spontaneo o volontario in base ai limiti gestazionali imposti dalla Legge italiana 194/78 sull'aborto volontario.

Epoca gestazionale: durata della gravidanza. Il numero di giorni o settimane a partire dal primo giorno dell'ultima mestruazione (UM) in una donna con cicli regolari. Per le donne con cicli irregolari o quando la data dell'UM non è nota, l'epoca gestazionale è stimata in base alla valutazione ultrasonografica dell'embrione/feto.

Rapporto di abortività spontanea: numero di aborti spontanei per 1000 nati vivi (ISTAT).

Rapporto di abortività volontaria (IVG): numero di IVG per 1000 (o 100) nati vivi.

Tasso di abortività volontaria (IVG): numero di IVG per 1000 donne di età 15-49 anni (età feconda) (ISTAT).

In-label: impiego di un farmaco in base a quanto autorizzato in scheda tecnica (o Riassunto Caratteristiche del Prodotto-RCP).

Off-label: impiego di un farmaco con indicazioni, vie di somministrazione, dosaggi e durata di assunzione diverse da quelle riportate nel RCP ovvero diverse da quelle autorizzate in scheda tecnica. È necessario il consenso all'uso *off-label* di chi riceve il trattamento. L'impiego ai sensi della Legge 94/98 richiede la dichiarazione di assunzione di responsabilità del medico prescrittore (*Appendice 2*).

Donna: la parola include nel presente documento le persone in stato di gravidanza con un sistema riproduttivo femminile, che possano richiedere l'assistenza all'aborto.

SINTESI BUONE PRATICHE CLINICO-ASSISTENZIALI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'ABORTO

1. FARMACI PER L'INDUZIONE DELL'ABORTO

- Le molecole raccomandate nel trattamento farmacologico dell'aborto spontaneo o volontario sono il mifepristone e il misoprostolo.

Mifepristone

- Il mifepristone provoca un aumento della contrattilità uterina e una maggiore sensibilità dell'utero alle prostaglandine esogene, favorendo l'espulsione del sacco gestazionale e della decidua.
- È importante tenere in considerazione il suo effetto antiglicocorticoide per adattare eventuali terapie corticosteroidi croniche.
- Dopo la somministrazione orale di qualsiasi dose di mifepristone superiore a 100 mg si raggiunge il picco plasmatico in circa 2 ore; la concentrazione plasmatica è la stessa per i dosaggi 200 mg e 600 mg. La sua emivita si colloca tra le 12 e le 72 ore.
- La somministrazione di una singola dose di mifepristone durante l'allattamento può essere ammessa.

Misoprostolo

- Il misoprostolo può essere somministrato per via orale, buccale, sublinguale o vaginale.
- La somministrazione orale trova indicazione entro i 49 giorni. Oltre questa epoca gestazionale per la migliore efficacia terapeutica si raccomanda la somministrazione per via buccale, sublinguale o vaginale.
- La modalità di somministrazione può variare in relazione a condizioni cliniche logistiche e scelta della donna.
- Il dosaggio deve essere adattato in relazione all'epoca gestazionale.
- La somministrazione di misoprostolo in allattamento può essere ammessa.

Intervallo ottimale di assunzione mifepristone-misoprostolo

- L'intervallo attualmente raccomandato tra il mifepristone e l'inizio del misoprostolo è di 24-48 ore.
- L'intervallo può essere individualizzato in base alle esigenze della paziente e/o a problematiche organizzative (in un range compreso tra non meno di 8 e non più di 72 ore).

Regime terapeutico

- Le attuali raccomandazioni internazionali propongono un regime terapeutico di associazione di mifepristone 200 mg e misoprostolo 800 µg o 400 µg in relazione all'epoca gestazionale.



Altri farmaci

- L'OMS propone l'uso del letrozolo come possibile alternativa al mifepristone nei primi 90 giorni di gestazione.
- L'impiego del sulprostone non è più raccomandato e il suo impiego deve essere limitato a casi selezionati sotto stretto monitoraggio in ambito ospedaliero.

2. ABORTO FARMACOLOGICO NEI PRIMI 90 GIORNI

Controllo pre-procedura

- L'aborto farmacologico del I trimestre, AS o IVG, rappresenta un'opzione sicura ed efficace, raccomandata come prima scelta dalle società scientifiche internazionali.
- L'accoglienza pre-procedura è il momento in cui si instaura un rapporto di fiducia reciproca donna-operatori sanitari. Gentilezza ed empatia sono necessari. La comunicazione rappresenta tempo di cura, migliora l'adesione alle prescrizioni e riduce gli insuccessi e gli accessi inappropriati.
- In caso di richiesta di IVG è necessario l'adempimento di quanto previsto dalla Legge 194/78.
- Valutazione clinica, esami ematici, valutazione ecografica e ulteriori accertamenti ritenuti necessari devono essere svolti nel minor tempo possibile per ridurre il disagio e l'attesa della paziente, identificare eventuali fattori di rischio e definire strategie che facilitino l'accesso all'aborto farmacologico nella struttura più idonea al singolo caso.
- La donna deve essere informata durante il colloquio preliminare delle diverse opzioni terapeutiche, sintomi associati, rischi e controindicazioni, percorsi assistenziali.
- La donna deve esprimere il metodo di sua scelta e il proprio consenso alla procedura e all'eventuale uso *off-label* dei farmaci, prima dell'inizio della stessa.
- Quanto comunicato deve far parte integrante della documentazione clinica.
- La consulenza contraccettiva è parte integrante del processo di cura, deve essere offerta sin dal primo incontro nel rispetto della condizione emotiva e della libertà della donna, senza che rappresenti un vincolo all'inizio della procedura.

Procedura terapeutica

- **In caso di aborto spontaneo** in relazione al quadro clinico, agli accertamenti eseguiti e alla preferenza espressa dalla donna si possono proporre le seguenti alternative: nessun trattamento, condotta d'attesa, trattamento farmacologico, trattamento chirurgico.
 - La donna deve essere informata dei tempi previsti, delle probabilità di successo delle diverse opzioni e delle differenti possibili complicanze a cui potrebbe andare incontro a seconda dell'opzione terapeutica scelta.
- **In caso di interruzione volontaria di gravidanza** le opzioni di trattamento, farmacologico o chirurgico, possono essere proposte in relazione al quadro clinico, agli accertamenti eseguiti e alla preferenza espressa dalla donna.
 - Il trattamento farmacologico è tanto più efficace quanto più precoce è l'epoca gestazionale. La

donna deve essere informata della possibilità di ulteriore trattamento (medico o chirurgico) in caso di insuccesso (mancata espulsione o gravidanza evolutiva).

- L'accesso alla procedura in epoca gestazionale molto precoce (quando non risulta ancora visualizzabile ecograficamente la gravidanza intrauterina o risulta visualizzabile il sacco gestazionale in utero in assenza di sacco vitellino o polo embrionario) non deve essere precluso, ma richiede specifico monitoraggio per escludere l'eventuale rara evenienza della gravidanza ectopica.
- La gravidanza gemellare non rappresenta controindicazione al trattamento farmacologico.
- In epoca gestazionale superiore ai 63 giorni il trattamento farmacologico non è consentito in Italia in regime ambulatoriale/consultoriale. L'espulsione deve avvenire in ambito ospedaliero con prescrizione *off-label* dei farmaci.

Regime terapeutico

- L'associazione tra mifepristone 200 mg e misoprostolo 800 µg fino a 90 giorni di gestazione è in accordo con le raccomandazioni internazionali. Nei primi 49 giorni il regime terapeutico *in-label* in Italia prevede l'associazione di mifepristone 600 mg e misoprostolo 400 µg per via orale.
- L'uso del solo misoprostolo può essere considerato in caso di controindicazioni all'uso del mifepristone o in caso di aborto incompleto.
- In Italia l'uso del mifepristone a dosaggio di 200 mg oltre i 63 giorni di gestazione e l'uso del misoprostolo oltre i 49 giorni di gestazione non sono previsti in scheda tecnica e pertanto *off-label* (ai sensi della Legge 648/96 o della Legge 94/98).
- È possibile ripetere la somministrazione al dosaggio di misoprostolo 400 µg, ogni 3 tre ore se l'epoca gestazionale e/o le condizioni cliniche materne lo richiedono.

Buone pratiche organizzative

- Per ogni donna devono essere garantiti i presupposti organizzativi di sicurezza e accoglienza.
- In caso di patologia concomitante è buona pratica il confronto diretto con lo specialista.
- Offrire sempre alla donna una relazione scritta relativa al trattamento eseguito, un numero telefonico di riferimento a cui rivolgersi di facile accessibilità, le indicazioni sulle condizioni che richiedano un nuovo accesso in ospedale e le informazioni sul successivo controllo.
- L'aborto farmacologico è consentito in Italia entro i primi 63 giorni di gestazione in regime ambulatoriale/consultoriale in caso di IVG o per valori di diametro del sacco gestazionale ≤ 40 mm e valori di CRL ≤ 30 mm in caso di AS. Oltre i 63 giorni l'aborto farmacologico può essere praticato solo in ambito ospedaliero.
- La donna deve sottoscrivere un consenso che attesti l'adeguatezza e comprensione delle informazioni ricevute.
- La somministrazione del mifepristone deve avvenire nella struttura sanitaria.
- Entro i 63 giorni di epoca gestazionale è possibile l'assunzione di misoprostolo a domicilio o lasciare la struttura prima dell'avvenuta espulsione della camera gestazionale.
- Ogni ambulatorio/consultorio deve essere funzionalmente collegato all'ospedale di riferimento.

- L'eventuale uso dell'ecografia dopo l'assunzione dei farmaci ha lo scopo di valutare l'avvenuta l'espulsione della camera ovarica. Non vi sono dati di letteratura per definire quale sia lo spessore del materiale endocavitario oltre il quale sia indicato eseguire un'ulteriore procedura terapeutica; tale evenienza deve quindi essere valutata in base alle condizioni cliniche.
- In caso di documentata espulsione della camera gestazionale prima della dimissione della paziente, il controllo clinico può essere effettuato dopo il flusso mestruale o programmato in relazione alle condizioni cliniche del singolo caso.
- L'esame istopatologico di *routine* dei tessuti ottenuti durante le procedure di aborto non è raccomandato.

Controllo post-procedura

- La possibilità del controllo programmato deve essere offerta a tutte le donne.
- Il controllo programmato entro 7-14 giorni ha l'obiettivo di valutare il decorso e l'avvenuta espulsione nei casi in cui non sia già stata in precedenza confermata.
- La donna adeguatamente informata deve sapere come, dove e in quale circostanza presentarsi per un controllo immediato.
- Tutti i centri devono dotarsi di protocolli adeguati in caso di emorragia e/o infezione.
- In caso di insuccesso e gravidanza evolutiva in seguito a richiesta di IVG, deve essere facilitato il percorso ad altra procedura.
- Se la donna esprimesse di voler proseguire la gravidanza deve essere consapevole dei possibili rischi teratogeni e deve essere avviata a centri di II livello per il monitoraggio della gravidanza.
- La consulenza contraccettiva è parte integrante del processo di cura, deve essere offerta appena possibile o rivalutata con la donna se già discussa nella fase pre-procedura nel rispetto della condizione emotiva e libertà della donna.

3. ABORTO FARMACOLOGICO OLTRE I 90 GIORNI

Controllo pre-procedura

- L'aborto farmacologico del II trimestre, AS o IVG, rappresenta l'opzione di prima scelta raccomandata dalle società scientifiche internazionali.
- L'accoglienza pre-procedura è il momento in cui si instaura un rapporto di fiducia reciproca donna-operatori sanitari.
- Adeguate competenze di comunicazione, gentilezza ed empatia sono requisiti necessari ad accogliere il vissuto di dolore e lutto poiché in questo periodo è maggiore la consapevolezza dell'esistenza fetale e della futura genitorialità.
- La comunicazione rappresenta un tempo di cura, migliora la *compliance* e l'adesione alla terapia.
- In caso di richiesta di IVG è necessario l'adempimento di quanto previsto dalla Legge 194/78.
- L'accoglienza pre-procedura rappresenta la fase in cui è necessario definire strategie che facilitino la possibilità e modalità di accesso all'aborto e l'eventuale riferimento alla struttura più adatta allo specifico caso, senza che questo determini criticità nella tempistica e sicurezza.

- Gli accertamenti clinici, di laboratorio e strumentali devono essere adeguati allo specifico caso.
- La donna deve essere informata durante il colloquio preliminare delle diverse opzioni terapeutiche in termini di tempi e sintomi associati, possibili rischi e controindicazioni, differenti percorsi assistenziali.
- La donna deve essere informata dell'eventuale opportunità di ulteriori accertamenti sul feto e la placenta, e comunque del destino del feto successivo all'espulsione e deve poter esprimere il suo parere. Entro 24 ore dall'espulsione deve essere raccolto il parere della donna/coppia relativo al destino del feto, facoltativo in epoca gestazionale al di sotto delle 20 settimane.
- Offrire sempre alla donna una relazione scritta relativa al trattamento eseguito, un numero telefonico di riferimento a cui rivolgersi di facile accessibilità, le indicazioni sulle condizioni che richiedano un nuovo accesso in ospedale, ed alla prescrizione del successivo controllo.
- Dopo il colloquio informativo è importante fornire documentazione scritta e dedicare del tempo per risolvere eventuali dubbi affinché la donna possa essere del tutto consapevole del percorso, esprimendo e sottoscrivendo il proprio consenso alla procedura e all'eventuale uso di farmaci non previsto in scheda tecnica e pertanto *off-label* (ai sensi della Legge 648/96 o della Legge 94/98) prima dell'inizio della stessa.
- Quanto comunicato e sottoscritto deve far parte integrante della documentazione clinica.

Procedura terapeutica

- Il trattamento farmacologico è l'opzione di prima scelta in caso di AS o IVG oltre i 90 giorni
- L'opzione di trattamento chirurgico varia in relazione all'epoca gestazionale, al quadro clinico, all'esperienza e livello assistenziale dell'ospedale in cui la donna esegue la procedura.
- La condotta di attesa non è raccomandata, ma in presenza di condizioni permettenti e condizioni cliniche stabili, su richiesta della donna, il ricovero può essere concordato e differito.
- In caso di pregressa cicatrice isterotomica e/o placentazione anomala invasiva si raccomanda stretto monitoraggio e accurata valutazione clinica durante la procedura di induzione, valutando la centralizzazione della paziente in struttura di adeguato livello assistenziale, sebbene la rottura di utero che si accompagna all'induzione dell'aborto in caso di pregressa cicatrice isterotomica è un'evenienza molto rara.

Regime terapeutico

- Il GdL propone un regime terapeutico in accordo con le più attuali raccomandazioni dell'OMS: somministrazione di mifepristone 200 mg seguito a distanza suggerita 24-48 ore (entro range 12-72 ore) da misoprostolo 400 µg ogni 3 ore sino ad espulsione. Il regime terapeutico proposto non è mandatorio. Prudenza e giudizio clinico sono raccomandati nel decidere numero massimo di somministrazioni, in relazione alle condizioni cliniche e/o psicologiche della donna, con adeguata cautela in caso di pregresse cicatrici isterotomiche. Le modifiche dell'intervallo fra le somministrazioni o la temporanea sospensione devono essere motivate e documentate in cartella, indicando tempi e condizioni per la ripresa della terapia. Non deve essere motivato da fattori organizzativi (es. obiezione di coscienza) che devono essere preventivamente valutati e risolti senza che inficino il piano terapeutico ottimale per ogni singolo caso.

- **Fallimento dell'induzione di travaglio abortivo:** Le opzioni di trattamento devono essere valutate in relazione alle condizioni cliniche e/o psicologiche del singolo caso. Qualora dopo un primo ciclo di misoprostolo di almeno 5 dosi non si sia verificata l'espulsione è possibile: I) valutare la sospensione del farmaco e programmare il successivo ciclo; II) utilizzare un metodo meccanico per favorire la maturazione cervicale; III) valutare la possibile infusione di sulprostone, in condizioni di adeguato monitoraggio; IV) valutare il ricorso a procedure chirurgiche, in presenza di professionisti esperti con adeguate competenze e strumentazione, quali svuotamento strumentale (se la dilatazione cervicale è adeguata) o come *estrema ratio* in circostanze del tutto eccezionali, isterotomia. La decisione presa e le motivazioni che hanno portato alla scelta devono essere chiaramente dettagliate nella documentazione clinica.

In caso di mancata espulsione prendere in considerazione il trasferimento presso una struttura con adeguate competenze e risorse, umane e strumentali.

- **Revisione strumentale di cavità uterina:**

L'evacuazione chirurgica dell'utero non è attualmente raccomandata di *routine*. Dovrebbe essere intrapresa in presenza di prove cliniche e/o sintomi associati all'aborto incompleto.

È giustificata l'attesa per l'espulsione della placenta fino a un massimo di 4 ore in donne in condizioni cliniche stabili, in quanto riduce la necessità di revisione strumentale.

L'esame istopatologico di *routine* dei tessuti ottenuti durante le procedure di aborto non è raccomandato.

- **Buone pratiche organizzative:**

- Per ogni donna devono essere garantiti i presupposti organizzativi di sicurezza e accoglienza.
- In caso di patologie concomitanti è buona pratica il confronto diretto con lo specialista.
- Offrire sempre alla donna una relazione scritta relativa al trattamento eseguito, un numero telefonico di riferimento a cui rivolgersi di facile accessibilità, le indicazioni sulle condizioni che richiedano un nuovo accesso in ospedale e informazioni sul successivo controllo.
- In caso di necessità di ricorso a procedure chirurgiche valutare la possibilità di trasferimento presso strutture con adeguate risorse e competenze per la gestione del caso.
- L'aborto oltre i 90 giorni richiede l'ospedalizzazione e il ricovero per l'adeguato monitoraggio fino ad avvenuta espulsione di feto e annessi.

Controllo post-procedura

- La possibilità del controllo programmato deve essere offerta a tutte le donne e con essa la valutazione dei referti di eventuali accertamenti eseguiti e non ancora disponibili all'atto della dimissione.
- La donna deve sapere come, dove e in quale circostanza anticipare il controllo e quali sintomi, suggestivi ad esempio di infezione o emorragia, richiedano controllo immediato.
- Tutti i centri devono dotarsi di protocolli adeguati in caso di emorragia e/o infezione.
- La consulenza contraccettiva è parte integrante del processo di cura, deve essere offerta appena possibile o rivalutata con la donna se già discussa nella fase pre-procedura nel rispetto della condizione emotiva e libertà della donna.

4. TERAPIE COMPLEMENTARI

Terapia del dolore

- I FANS non interferiscono con l'attività degli analoghi delle prostaglandine esogene, possono essere prescritti e sono efficaci nel trattamento del dolore associato alla procedura.
- L'analgesia locoregionale rappresenta una valida opzione in epoche gestazionali >90 giorni.

Immunoprofilassi Rh

- In Italia le Linee di Indirizzo Ministeriali dell'agosto 2020 raccomandano l'immunoprofilassi per la prevenzione dell'alloimmunizzazione entro i 63 giorni di gestazione in caso di fattore Rh negativo, sia in caso di IVG chirurgica che farmacologica.
- Il più recente documento promulgato dall'ISS non raccomanda la profilassi Rh in caso di aborto farmacologico entro i 63 giorni di gestazione.
- L'OMS e il RCOG nel 2022 raccomandano l'immunoprofilassi in caso di fattore Rh negativo nel primo trimestre solo in caso di procedura chirurgica; ACOG e SMFM lo propongono anche in epoche gestazionali precoci.
- Il GdL ritiene buona pratica clinica l'adozione di protocolli condivisi in cui sia chiaramente esplicitata la strategia che si intende adottare in ogni singolo centro.
- Unanime la raccomandazione di tutte le società scientifiche a favore dell'immunoprofilassi a tutte le pazienti Rh negative in caso di aborto in epoche successive alle 12 settimane di gestazione.

Profilassi antibiotica

- La profilassi antibiotica non è raccomandata di *routine* in caso di aborto farmacologico.
- Dovrebbe essere riservata in caso di presenza di fattori di rischio noti di infezione e/o in casi specifici di aumentata suscettibilità alle infezioni.

Inibizione della lattazione

- È indicata per la soppressione della lattazione fisiologica dopo aborto oltre le 18 settimane di gestazione.

5. CONTRACCEZIONE POST-ABORTO

- Offrire la contraccezione al più presto, già in fase di accoglienza quando possibile, in relazione al contesto e alle condizioni psicologiche della donna.
- Offrire e personalizzare l'offerta contraccettiva in tutti i casi in cui non sia opportuno o non si desideri avere una successiva gravidanza in tempi brevi.
- È necessario informare la donna che l'ovulazione può verificarsi già 8-10 giorni dopo un aborto.
- Garantire che l'offerta contraccettiva sia ampia e completa, valutando con la donna rischi, benefici e caratteristiche specifiche per un'adeguata personalizzazione della scelta.
- Verificare durante l'incontro post-procedura che la donna sia informata e possa attuare la propria scelta contraccettiva, se non avvenuto in precedenti occasioni.

- Gli operatori sanitari devono fornire adeguate informazioni alla donna sulla possibilità di offerta contraccettiva post-aborto e devono essere formati al corretto utilizzo dei metodi contraccettivi reversibili a lungo termine.
- Si raccomanda che i medici che assistono le donne con AS o richiesta di IVG abbiano le competenze per l'inserimento, la gestione e la rimozione dei metodi LARC.
- Il metodo contraccettivo preferito dalla donna deve essere valutato in base alla sua accessibilità (clinica ed economica) e disponibilità nel minor tempo possibile.
- Prevedere un controllo post-contraccezione nel percorso assistenziale per consentire continuità di cura.
- Il controllo deve essere previsto nei tempi adeguati al metodo utilizzato.

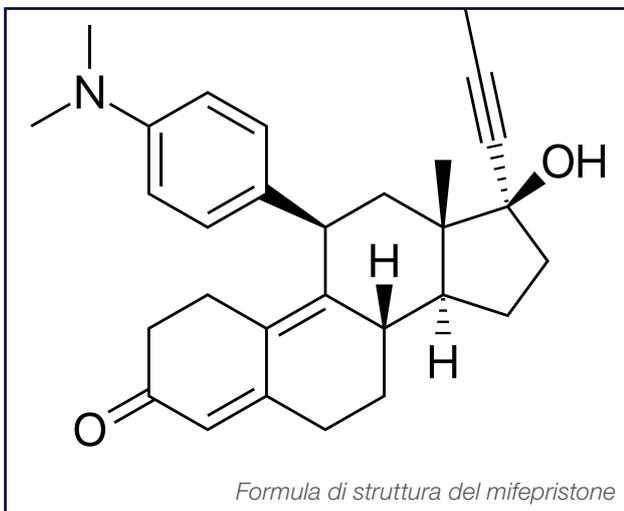
1. FARMACI PER L'INDUZIONE DELL'ABORTO

L'induzione farmacologica dell'aborto spontaneo (AS) o volontario, nel primo e nel secondo trimestre di gravidanza, si basa attualmente sulla somministrazione di due farmaci, utilizzati in associazione: un antagonista del progesterone e un analogo delle prostaglandine (PG), rispettivamente **il mifepristone e il misoprostolo**, secondo regimi di somministrazione diversi in base all'epoca gestazionale^{1,2}.

Gli studi randomizzati di riferimento hanno dimostrato che il trattamento combinato di mifepristone e misoprostolo risulta molto più efficace del solo misoprostolo nell'induzione dell'aborto, sia nel primo che nel secondo trimestre.

Altre prostaglandine con indicazione riportata in scheda tecnica (RCP: Riassunto Caratteristiche Prodotto), all'induzione dell'aborto in Italia sono il sulprostone e il gemeprost. Il gemeprost (commercializzato in Italia con il nome di Cervidil) non è più disponibile in Italia per revoca della sua autorizzazione, su rinuncia della ditta produttrice (GU Serie Generale n° 68 del 16/03/2020) e non sarà pertanto oggetto dei paragrafi successivi.

1.1 Mifepristone



Il mifepristone, capostipite dei *Selective Progesterone Receptor Modulators* (SPRMs)²⁰ è uno steroide estrano sintetico a 19 atomi di carbonio 11β -[4-(dimetilammino)fenil]-17 α -(1-propinil)estra-4,9-dien-17 β -ol-3-one] classificato come un antagonista puro del progesterone (P), al cui recettore si lega, impedendone di esercitare i suoi effetti²¹.

Il P durante la gravidanza inibisce la contrattilità del miometrio e la secrezione delle prostaglandine (PG) a livello dell'endometrio e inibisce le modificazioni della cervice uterina. Di conseguenza, nella gravidanza iniziale, il blocco dei recettori progestinici provoca sfaldamento della decidua, distacco della blastocisti o del sacco gestazionale, riduzione nella secrezione di Gonadotropina Corionica Umana (HCG) e di progesterone da parte del corpo luteo, accumulo di PG con aumento di cinque volte della sensibilità del miometrio alle stesse (alterato bilancio PG/P); ne deriva un aumento della contrattilità uterina e una modificazione della cervice, che facilitano l'espulsione della blastocisti^{22,23}.

Il mifepristone presenta:

- affinità rispetto ai recettori del P cinque volte superiore rispetto a quella del P
- affinità per altri recettori, con effetti antagonisti: azione antiglicocorticoide (affinità tre volte superiore per i recettori del cortisolo, caratteristica che ne limita l'uso in caso di contemporanea assunzione di corticosteroidi);
- nessuna affinità verso i recettori degli estrogeni e dei mineralcorticoidi.

Farmacocinetica e modalità di somministrazione

Il mifepristone fu inizialmente approvato in Francia (1989) per l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) fino a 49 giorni alla dose di 600 mg *per os*. Successivi trial clinici e revisioni sistematiche han-



no dimostrato che 200 mg *per os* sono efficaci come 600 mg²⁴.

L'assorbimento è rapido per via orale. Il picco ematico si raggiunge 180-240 minuti dopo la somministrazione orale di qualsiasi dose (600/200 mg) di mifepristone ingerita, con concentrazioni plasmatiche rilevate di 2-2,5 µg/ml²⁵ e con un'emivita che si colloca tra le 12 e le 72 ore²⁶.

La farmacocinetica del prodotto è identica per qualsiasi dosaggio superiore a 100 mg. Poiché la concentrazione plasmatica totale durante le prime 72 ore è identica sia per 200 mg che per 600 mg, ne deriva che con la dose più bassa (200 mg) si ottengono tassi ematici identici alla dose più elevata (600 mg) con analoga efficacia. Studi clinici randomizzati hanno confermato questo dato, con una efficacia lievemente maggiore per la somministrazione di 600 mg di mifepristone se il dosaggio di misoprostolo è di soli 400 µg per via orale²⁷.

Controindicazioni

In RCP del farmaco, sono riportate le seguenti controindicazioni alla somministrazione di mifepristone²⁸:

- allergia nota alla molecola
- insufficienza surrenalica cronica (che può essere aggravata dalla azione antiglicocorticoide del farmaco)
- porfiria ereditaria (malattia rara che può essere aggravata dal farmaco)
- asma severa che non può essere controllata in maniera adeguata con i farmaci
- sospetta gravidanza extrauterina
- controindicazioni all'analogo della prostaglandina scelto.

Data l'assenza di studi specifici, la somministrazione di mifepristone richiede una valutazione clinica in caso di grave insufficienza renale, grave insufficienza epatica e grave malnutrizione.

In tutti i casi di terapia cortisonica cronica l'azione degli steroidi potrebbe essere inibita e risultare ridotta nei 3-4 giorni successivi all'assunzione del mifepristone per la sua debole azione antiglicocorticoide con conseguente peggioramento della patologia di base, inclusi i corticosteroidi per inalazione nei pazienti asmatici. Pertanto può rendersi necessario un aggiustamento della terapia²⁹. È utile, inoltre, considerare che 1 mg di desametasone antagonizza una dose di 400 mg di mifepristone.

Si raccomanda valutazione medica specialistica di supporto nei casi in cui l'opzione farmacologica in condizioni cliniche controindicate per patologie associate sia richiesta dalla donna o in circostanze tali per cui la procedura chirurgica non sia da considerarsi in prima istanza.

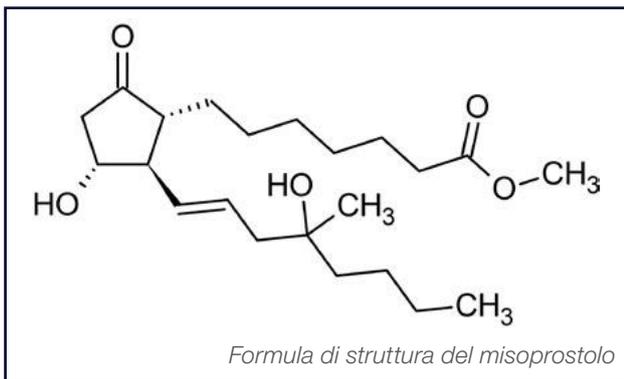
Teratogenicità e allattamento

Allo stato attuale non ci sono evidenze solide di effetti teratogeni del mifepristone su modelli animali. Nei limitati dati della letteratura relativi a donne che hanno proseguito la gravidanza dopo fallimento di una IVG farmacologica, il tasso di malformazioni congenite è stato del 4,2% (95% CI 1,2-10,4%), ovvero lievemente superiore a quello della popolazione generale (2-3%)³⁰. A una paziente che decidesse di proseguire la gravidanza dopo l'assunzione del mifepristone, deve essere offerto un monitoraggio ecografico di secondo livello. Non c'è evidenza che un trattamento con progesterone aumenti la probabilità che la gravidanza possa proseguire regolarmente¹.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto riporta di evitare l'allattamento al seno durante il periodo di assunzione del farmaco. Il mifepristone viene escreto nel latte materno: la *Relative Infant Dose* (RID), stima dell'esposizione neonatale al farmaco attraverso il latte, è dell'1,5% in caso di una singola dose di 600 mg e dello 0,5% in caso di una singola dose di 200 mg. Poiché una RID

<10% viene considerata sicura per l'assunzione di un farmaco, l'allattamento potrebbe proseguire durante il trattamento con mifepristone^{2,31,32} (vedi *Allegato 1*).

1.2 Misoprostolo



Il misoprostolo, analogo sintetico della PGE1 scoperto nel 1973, inizialmente fu proposto per la prevenzione dell'ulcera gastrica indotta da assunzione cronica di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS). Essendo un analogo della prostaglandina E si lega ai recettori uterini causando importanti spasmi miometriali e la modificazione della cervice uterina, favorendo l'espulsione del contenuto uterino. Dal 1990 è stato studiato e applicato nell'induzione dell'aborto del primo e secondo trimestre, nell'induzione del travaglio di parto, nel trattamento dell'emorragia post-partum, nell'induzione della maturazione cervicale indicata prima di alcune procedure ginecologiche (es. isteroscopia, inserimento dispositivi intrauterini, ecc).

Rispetto agli altri analoghi delle PG è ritenuto il più vantaggioso in ambito ostetrico³³ e raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che, dal 2005, lo ha inserito, con il mifepristone, nella lista dei farmaci essenziali.

Il misoprostolo è l'analogo delle PG più conosciuto e utilizzato nel mondo: è disponibile in più di 80 Paesi, è stabile anche ad alte temperature, ha

un costo bassissimo ed è facile da somministrare. È possibile l'assunzione sia per via orale che per via buccale, sublinguale, vaginale e rettale²³.

Farmacocinetica e modalità di somministrazione

La cinetica del misoprostolo varia in relazione alla via di somministrazione^{34,35}:

- orale: picco in 30 minuti e riduzione in circolo rapida entro le 2 ore. La somministrazione orale determina un incremento del tono miometriale non seguito da contrazioni uterine. Il suo uso per questa via di somministrazione deve essere limitato a epoche gestazionali fino a 49 giorni, stante i più alti tassi di fallimento al progredire dell'epoca gestazionale, più effetti collaterali rispetto alla via vaginale e sublinguale e si associa ad un maggior intervallo di tempo necessario a indurre l'espulsione fetale^{4,9,10,23,34,36,37}
- sublinguale (sotto la lingua con ingestione dei residui dopo 30 minuti): ha la miglior biodisponibilità del misoprostolo, picco in 30 minuti, mantenuto a lungo nel tempo con efficacia pari al 98%. Dopo la somministrazione sublinguale di misoprostolo si raggiungono concentrazioni sieriche più elevate di quelle che si ottengono per via orale e vaginale. Il tempo necessario per raggiungere il picco è più breve di quello dell'assunzione vaginale, con conseguenti maggiori effetti collaterali. La persistenza in circolo della molecola è prolungata come in caso di somministrazione vaginale³⁴
- buccale (tra gengiva e guancia con ingestione dei residui dopo 30 minuti): picco meno elevato e più tardivo, che mantiene il tasso elevato a lungo con efficacia pari al 95%, simile a quello della via vaginale³⁸
- vaginale (fornici vaginali con donna distesa per 30 minuti): picco 70-80 minuti dopo la somministrazione, concentrazione elevata che resta re-

lativamente tale per 4-6 h. La somministrazione vaginale ha dimostrato efficacia pari al 93%, superiore alla assunzione orale e sovrapponibile a quella sublinguale e buccale e con minori effetti collaterali rispetto alle altre vie di somministrazione^{10,24,39}. La presenza di fattori locali (es. eventuali secrezioni o perdite ematiche) può determinare variabilità nei livelli sierici raggiunti⁴⁰.

L'OMS sottolinea che la somministrazione transvaginale di misoprostolo è raccomandata in base alla sua efficacia più elevata e alla più bassa percentuale di effetti collaterali rispetto alle altre vie di somministrazione; nonostante ciò la scelta personale della paziente e le condizioni logistiche possono far preferire una via di somministrazione differente. Essendo l'efficacia sovrapponibile tra la via di somministrazione buccale, vaginale e sublinguale, la scelta può essere condivisa con la paziente^{1,2,41,42}.

La dose necessaria di misoprostolo diminuisce all'aumentare dell'età gestazionale in misura direttamente proporzionale all'incremento recettoriale per le PGE1 (**Figura 1.1**).

Controindicazioni

In RCP del farmaco, sono riportate le seguenti controindicazioni alla somministrazione di misoprostolo⁴³:

- ipersensibilità al principio attivo, ad altre prostaglandine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- gravidanza non confermata tramite ecografia o test biologici
- gravidanza ectopica sospetta
- controindicazioni all'uso in associazione a mifepristone nei casi in cui il suo uso sia controindicato.

Teratogenicità e allattamento

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossi-

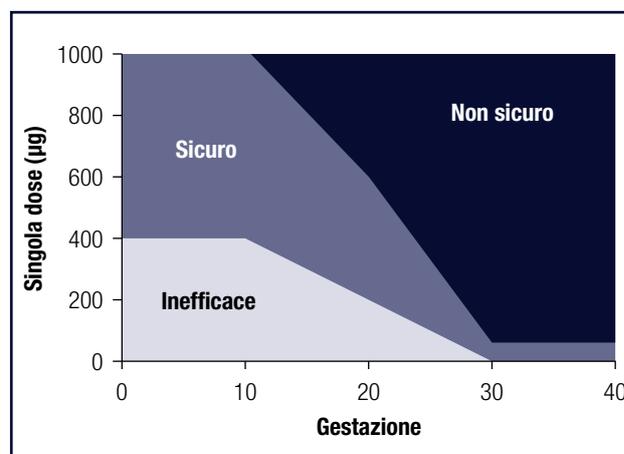


Figura 1.1. Dosi singole sicure di misoprostolo vaginale per la produzione di contrazioni uterine a varie epoche gestazionali.

Mod. da <http://www.misoprostol.org/uterine-hyperstimulation/>, accesso 07.11.2022

cità fetale del misoprostolo a dosi elevate. Nei casi di prosecuzione della gravidanza dopo assunzione del farmaco, sono stati segnalati casi di anomalie congenite. Aumenta il rischio sindrome da banda amniotica associata o meno allo sviluppo della sindrome di Moebius (paralisi oculo-facciale congenita) e/o anomalie del sistema nervoso centrale conseguenti a fenomeni ischemici soprattutto in seguito ad assunzioni incongrue, che si riscontrano soprattutto nei Paesi dove l'aborto è illegale⁴⁴. La donna deve essere informata durante la consulenza preliminare.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto nella formulazione da 400 µg riporta di evitare l'allattamento al seno durante il periodo di assunzione del farmaco. Nella formulazione da 200 µg viene sconsigliato l'allattamento in RCP per la possibile insorgenza di diarrea nel neonato.

I livelli di misoprostolo escreti nel latte materno sono estremamente bassi, tali per cui la quantità ingerita dal neonato non appare tale da determinare effetti avverso nel bambino³². Alla dose di 400-800 µg/die il picco plasmatico dopo assunzione orale è di 6-22 minuti e l'emivita di soli 20-40 mi-

nuti. La RID è trascurabile, ovvero pari a 0,04%. Dopo assunzione orale da parte delle puerpere il picco nel colostro si riscontra dopo 1 ora (20 ng/L) e, dopo a 5 ore dall'assunzione, la concentrazione risulta <1 ng/ml. L'escrezione nel latte materno del misoprostolo è quindi da considerarsi trascurabile e fugace. Il *Centre de Reference pour les Agents Teratogenes* (www.lectrat.org) riporta che nessun evento è stato segnalato ad oggi (2018) in bambini allattati da donne che hanno assunto una dose singola di mifepristone e misoprostolo.

È suggerito di verificare la comparsa di vomito/diarrea nel lattante, vista la sintomatologia riscontrata nell'adulto, anche se questo sintomo non è in realtà documentato nell'infanzia^{23,45-48}.

È importante quindi considerare il rapporto tra il rischio del farmaco sul lattante e la perdita dei benefici del mancato allattamento (vedasi *Allegato 1: Misoprostolo in corso di lattazione*).

1.3 Intervallo ottimale di assunzione mifepristone-misoprostolo

L'intervallo raccomandato inizialmente⁴⁹ tra la somministrazione di mifepristone e misoprostolo è stato di 36-48 ore. L'intervallo minimo attualmente raccomandato tra il mifepristone e l'inizio delle prostaglandine è 24 ore. La somministrazione di misoprostolo dopo 12-24 ore dal mifepristone determina un modesto aumento (1-2 ore) dell'intervallo di tempo tra induzione e aborto, tale da non escludere la possibilità di una adesione flessibile alla raccomandazione prevalente di un intervallo necessario di 24 ore^{50,51}.

Un intervallo inferiore alle 8 ore al contrario riduce significativamente l'efficacia del trattamento⁵².

Uno studio relativo alla somministrazione simultanea di mifepristone e misoprostolo (*same-day medical abortion*) nel secondo trimestre ha riportato nel gruppo simultaneo, con una media di 5 dosi

di misoprostolo, l'espulsione entro 24 ore nell'85% dei casi mentre nel gruppo con intervallo di 24 ore, con una media di 3 dosi di misoprostolo, l'espulsione entro 24 ore nel 94,4% dei casi⁵³.

In accordo con le indicazioni dell'OMS la somministrazione del misoprostolo, a seguito dell'assunzione del mifepristone, è prevista preferibilmente dopo 24-48 ore, ma può avvenire entro 72 ore senza compromettere significativamente il successo della metodica. Non raccomandato intervallo inferiore alle 8 ore o superiore alle 72 ore².

1.4 Regime terapeutico

L'esperienza clinica nel mondo con mifepristone e misoprostolo ha circa 30 anni. Nel corso di questo lungo periodo, dopo i primi studi clinici multicentrici sostenuti negli anni '90 del secolo scorso dall'OMS, molti dati sono stati accumulati per perfezionare i regimi di somministrazione dei farmaci, in termini di sicurezza e di efficacia sulla base dell'evidenze.

Il primo protocollo, che risale al 1989 (*AMM Autorisation de Mise sur le Marché* in Francia, ma anche negli USA e in Europa) prevedeva l'assunzione orale di 600 mg di mifepristone seguita da 400 µg per via orale di misoprostolo⁵⁴. Successivi studi prospettici randomizzati con l'obiettivo di migliorare l'efficacia e la sicurezza del metodo, hanno condotto a regimi alternativi.

Una recente revisione sistematica della letteratura, che ha incluso 33 studi per un totale di 22.275 casi, ha valutato l'efficacia dei diversi regimi di somministrazione entro 63 gg di gestazione⁵⁵ concludendo che:

- vi sono evidenze di grado moderato che la dose di 800 µg di misoprostolo abbia una efficacia più elevata e più basse percentuali di gravidanze evolutive
- la dose di 800 µg di misoprostolo è apparsa

- associata a un maggior grado di soddisfazione
- la somministrazione orale di misoprostolo si è dimostrata meno efficace della somministrazione vaginale (*moderate certainty of evidence*) e della somministrazione buccale (*low certainty of evidence*).

In base alle più recenti raccomandazioni^{1,2,5,9-13}, si riporta quanto segue:

Entro i 90 giorni di gestazione

- Mifepristone 200 mg (assunzione orale)
- Misoprostolo 800 µg per via vaginale, buccale o sublinguale. Se fosse necessario è possibile procedere con la somministrazione di ulteriori dosi di misoprostolo 400 µg con intervalli di tre ore
- L'intervallo tra mifepristone e misoprostolo è preferibilmente 24-48 ore.

Oltre i 90 giorni di gestazione

- La dose di mifepristone è 200 mg (assunzione orale)
- Misoprostolo 400 µg per via vaginale, buccale, sublinguale ogni tre ore
- Non è prevista una "dose carico" iniziale di 800 µg e non è indicato un numero massimo di dosi
- L'intervallo tra mifepristone e misoprostolo è preferibilmente 24-48 ore.

Nei casi in cui non sia possibile utilizzare il mifepristone si può fare ricorso al solo uso di misoprostolo (vedasi **Tabella 2.5** e **Tabella 3.4**^{1,2,14}).

La letteratura e le raccomandazioni internazionali sono difforni rispetto a quanto riportato nella RCP italiana per mifepristone e misoprostolo, per cui il loro impiego nel contesto nazionale è per lo più con procedura *off-label*. Ciò nonostante l'associazione mifepristone e misoprostolo o del solo misoprostolo per la gestione dell'aborto rientra nelle

previsioni della Legge 648/96, consentendo entro i primi 63 giorni di gestazione per IVG e nel primo trimestre per AS, l'impiego con onere economico a carico del SSN.

Per gli approfondimenti normativi relativi alla prescrizione *in-label/off-label* si rimanda alle rispettive RCP dei farmaci e all'Appendice 2.

1.5 Altri farmaci

Il letrozolo entra nel panel dei farmaci proposti dal WHO nel 2022 come alternativa al mifepristone².

Il letrozolo, potente anti estrogeno inibitore dell'aromatasi, è utilizzato nel trattamento del carcinoma mammario estrogeno dipendente. È consigliato il suo impiego in associazione al misoprostolo nel primo trimestre. Per epoche gestazionali successive sono necessari, al momento della stesura del presente documento, ulteriori studi per valutarne efficacia, accettabilità e sicurezza.

Il letrozolo agisce attraverso l'inibizione della sintesi degli estrogeni con conseguente incremento della secrezione di gonadotropine, determinando una promozione dell'induzione dell'aborto. Si è visto che assunto prima del misoprostolo può infatti aumentarne l'efficacia⁵⁶.

Gli studi più recenti sono stati condotti prevalentemente sull'AS mostrando dati comunque promettenti. In uno studio randomizzato *blinded*, per esempio, un gruppo di 64 donne è stato trattato con letrozolo/misoprostolo e messo a confronto con un gruppo, numericamente uguale trattato con misoprostolo da solo: i tassi di efficacia sono stati del 93,7% rispetto al 68,7% del gruppo misoprostolo⁵⁷. Dagli studi preliminari, inoltre, emerge una riduzione della durata e dell'entità del sanguinamento nell'assunzione del letrozolo rispetto al solo misoprostolo.

I tempi di induzione dell'aborto sono stati lievemente più brevi nelle donne trattate con un'as-

sociazione letrozolo/misoprostolo piuttosto che misoprostolo da solo⁵⁸.

L'utilizzo del letrozolo potrebbe essere preso in considerazione come valida alternativa al solo misoprostolo dove il mifepristone non sia disponibile. Il suo consolidato utilizzo nel trattamento del cancro mammario e nell'infertilità, lo rende più facilmente disponibile nei paesi in cui il mifepristone non è accessibile. Il basso costo ne costituisce un ulteriore vantaggio. Nel 2022 la WHO ha suggerito l'utilizzo del letrozolo entro 12 settimane di gestazione alla dose di 10 mg per via orale al giorno, per tre giorni consecutivi, seguito dalla somministrazione di misoprostolo 800 µg.

Il **sulprostone**, un altro analogo sintetico della PGE2 introdotto negli anni 80, riporta tuttora nel RCP in Italia l'indicazione all'uso nell'induzione dell'aborto⁵⁹. Non trova più spazio nelle raccomandazioni internazionali. L'OMS già nel 2012 nel paragrafo relativo al trattamento farmacologico dell'aborto ha riportato il sulprostone tra le prostaglandine in disuso a causa degli effetti collaterali potenzialmente letali.

Il suo impiego, soggetto a restrizioni e stringenti indicazioni di monitoraggio intensivo, è stato pressochè abbandonato per questa indicazione a causa di segnalazioni di casi di ischemia miocardica. In RCP viene sottolineato che il sulprostone deve essere utilizzato esclusivamente da ginecologi esperti, in cliniche dotate di moderne apparec-

chiature per il monitoraggio continuo delle funzioni cardiocircolatorie e provviste delle necessarie attrezzature di rianimazione.

Sono disponibili in letteratura vari *case report* con descrizione di arresti cardiaci durante somministrazione di sulprostone in ambito ostetrico, verosimilmente dovuti ad uno spasmo coronarico, descritto in 1/20000 casi, più frequentemente in pazienti fumatrici e di età maggiore di 35 anni⁶⁰⁻⁶³.

Uno studio ha analizzato 16369 donne sottoposte ad interruzione della gravidanza entro 50 giorni di epoca gestazionale mediante somministrazione di mifepristone e prostaglandine, incluso il sulprostone, riportando 4 eventi avversi cardiovascolari: 1 infarto miocardico acuto avvenuto un'ora dopo la somministrazione di sulprostone 0,5 mg (dovuto a spasmo coronarico in assenza di lesioni alla coronarografia), 3 severe ipotensioni⁶⁴.

Dal 2019 è stato inserito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'elenco dei "farmaci carenti", ovvero per i quali l'offerta non soddisfa la domanda a livello internazionale, a causa di problemi nell'attività produttiva (<https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>), indicandone un uso prioritariamente raccomandato nel trattamento dell'emorragia del post partum (SNLG EPP)⁶⁵.

Il suo impiego deve essere limitato a casi selezionati, come farmaco di seconda linea, attenendosi alla posologia e modalità di somministrazione riportati in RCP.

RIASSUMENDO

- Le molecole raccomandate nel trattamento farmacologico dell'aborto spontaneo o volontario sono il mifepristone e il misoprostolo.

Mifepristone

- Il mifepristone provoca un aumento della contrattilità uterina e una maggiore sensibilità dell'utero alle prostaglandine esogene, favorendo l'espulsione del sacco gestazionale e della decidua.

- È importante tenere in considerazione il suo effetto antiglicocorticoide per adattare eventuali terapie corticosteroidi croniche.
- Dopo la somministrazione orale di qualsiasi dose di mifepristone superiore a 100 mg si raggiunge il picco plasmatico in circa 2 ore; la concentrazione plasmatica è la stessa per i dosaggi 200 mg e 600 mg. La sua emivita si colloca tra le 12 e le 72 ore.
- La somministrazione di una singola dose di mifepristone durante l'allattamento può essere ammessa.

Misoprostolo

- Il misoprostolo può essere somministrato per via orale, buccale, sublinguale o vaginale.
- La somministrazione orale trova indicazione entro i 49 giorni. Oltre questa epoca gestazionale per la migliore efficacia terapeutica si raccomanda la somministrazione per via buccale, sublinguale o vaginale.
- La modalità di somministrazione può variare in relazione a condizioni cliniche logistiche e scelta della donna.
- Il dosaggio deve essere adattato in relazione all'epoca gestazionale.
- La somministrazione di misoprostolo in allattamento può essere ammessa.

Intervallo ottimale di assunzione mifepristone-misoprostolo

- L'intervallo attualmente raccomandato tra il mifepristone e l'inizio del misoprostolo è di 24-48 ore.
- L'intervallo può essere individualizzato in base alle esigenze della paziente e/o a problematiche organizzative (in un range compreso tra non meno di 8 e non più di 72 ore).

Regime terapeutico

- Le attuali raccomandazioni internazionali propongono un regime terapeutico di associazione di mifepristone 200 mg e misoprostolo 800 µg o 400 µg in relazione all'epoca gestazionale.

Altri farmaci

- L'OMS propone l'uso del letrozolo come possibile alternativa al mifepristone nei primi 90 giorni di gestazione.
- L'impiego del sulprostone non è più raccomandato e il suo impiego deve essere limitato a casi selezionati sotto stretto monitoraggio in ambito ospedaliero.

2. ABORTO FARMACOLOGICO NEI PRIMI 90 GIORNI

Il trattamento farmacologico dell'aborto spontaneo o dell'interruzione volontaria di gravidanza nel primo trimestre rappresenta un'opzione efficace e sicura, raccomandata come terapia di prima linea^{2,6,10,11,66-68}.

La decisione del trattamento da effettuare, chirurgico o farmacologico, nei limiti della normativa vigente in Italia, risente di molteplici fattori, primo fra tutti la preferenza della paziente, edotta, dopo accurato colloquio con il medico, dei rischi e benefici di entrambe le procedure^{68,69}.

L'efficacia risulta essere maggiore, e gli effetti collaterali minori, in modo inversamente proporzionale all'epoca gestazionale^{2,10,32,36}. Rispetto all'opzione chirurgica il metodo farmacologico non espone la paziente ai rischi anestesiológicos e intraoperatori, riducendo pertanto anche i costi sanitari e la pressione sugli ospedali.

Dal 2020 in Italia il trattamento farmacologico per l'IVG, esteso all'AS, è stato autorizzato fino a 63 giorni di gestazione presso strutture ambulatoriali/consultori adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati con l'ospedale ed autorizzati dalla Regione, oppure in *day hospital*^{16,70}.

L'utilizzo di mifepristone-misoprostolo può essere autorizzato in ambito ospedaliero tra 64 e 90 giorni di gestazione in modalità *off-label*¹⁷.

2.1 Controllo pre-procedura

Accoglienza e informazioni da fornire alla paziente

L'accoglienza rappresenta un tempo di cura. Un'accoglienza gentile ed empatica contribuisce a ridurre l'ansia e creare un clima di rispetto e fiducia reciproci, necessari prima di indagare sui sentimenti relativi alla gravidanza, fornendo informazioni chiare, accurate e incoraggiando eventuali

domande e richieste, essendo consapevoli che la gravidanza genera in ogni donna un impatto emotivo differente.

Una gravidanza attesa e voluta ha per la donna implicazioni del tutto diverse da una imprevista e non desiderata (vedasi **Nota 1**). Le considerazioni espresse dal personale sanitario impattano sul vissuto della donna per cui sensibilità ed empatia rappresentano competenze aggiuntive della professionalità degli operatori sanitari (*Esempio: evitare di esprimere apprezzamenti positivi sulla condizione di gravidanza o mostrare le immagini ecografiche prima di essere certi che questa sia evolutiva o ancora prima di avere il tempo di sapere se la donna abbia da esprimere l'intenzione di interromperla*)⁶.

Il tempo investito per la comunicazione delle informazioni alla donna rappresenta tempo di cura (Legge 219/2017, Art. 1 comma 8) e facilita la comprensione degli effetti correlati alla procedura, migliorando la gestione dei sintomi, incrementando l'adesione al trattamento, riducendo l'ansia e il rischio di accessi impropri al centro di riferimento^{10,69,71-73}.

L'ascolto e la comunicazione sono facilitati se il colloquio avviene in uno spazio dedicato e senza interferenze.

Durante il colloquio preliminare si devono prospettare le diverse opzioni terapeutiche: attesa quando praticabile, farmacologica, chirurgica. La donna deve essere consapevole dei percorsi e dei tempi previsti, dei relativi rischi, dei sintomi associati, ed eventuali complicanze (**Tablelle 2.1, 2.2 e 2.3**) che di volta in volta verranno valutati e gestiti in relazione al singolo caso.

La procedura per l'induzione dell'aborto farmacologico si articola in un percorso temporale piuttosto lungo, quasi mai inferiore ai tre giorni, e

NOTA 1. Impatto cognitivo-emotivo in caso di AS e di IVG <90 giorni di gestazione

L'aborto spontaneo sotto il profilo psicologico è un evento che induce nella donna insicurezza, impotenza e incapacità ad avere il controllo delle proprie scelte. È il marcatore di una progettualità involontariamente disattesa⁷⁴. Al personale sanitario è richiesto di riaprire la strada della speranza e della fiducia nelle capacità procreative, invitando la donna a leggere l'aborto spontaneo come un evento contingente e non una impossibilità permanente.

È di grande supporto lasciare spazio alla donna per parlare di come si senta, dedicarle attenzione affinché si senta ascoltata, e su queste basi orientare il supporto.

Sensibilità ed empatia possono manifestarsi chiedendo *“come sta? come si sente?”* Anziché *“hai già un bambino sano”* ed esprimendo il dispiacere per la perdita dicendo *“immagino sia molto triste per lei”* o *“sono molto dispiaciuta della sua perdita”*. O ancora: *“Se la gravidanza non è proseguita è possibile non fossero presenti tutte le condizioni necessarie per la sua evoluzione”* *“Accade che non vada avanti un processo attivato in forma solo parzialmente positiva”*, senza che ciò comprometta la potenziale fertilità futura.

Il personale deve tenere in considerazione la particolare vulnerabilità a seguito di aborto tra le donne e le coppie che hanno intrapreso percorsi di fecondità assistita o in caso di poliabortività, o ancora in caso di minori. È importante sollevare la donna da eventuali sensi di colpa legati all'evento e informarla su possibili eventuali accertamenti.

In caso di richiesta di **interruzione volontaria di gravidanza** è importante considerare le implicazioni culturali, sociali e relazionali ad essa correlati.

La richiesta di IVG può rappresentare un'occasione per la donna di riflessione, consapevolezza concreta della propria fertilità, e sulle scelte future. È tuttavia importante evitare condizioni di possibile imbarazzo per una procedura ancora oggetto di possibile stigma sociale.

Gli studi sui possibili effetti di ansia e colpevolizzazione non hanno metodologie e risultati omogenei. La ricerca dell'American Psychological Association⁷⁵ sottolinea come la mancata considerazione degli effetti dello stigma nell'accoglienza e trattamento della paziente possano facilitare conseguenze psicologiche negative⁷⁶. La mancata considerazione degli effetti dello stigma nell'accoglienza e trattamento della donna può di per sé facilitare conseguenze psicologiche negative⁷⁶, ancor più complesse se si tratta di eventi ripetuti^{77,78}.

Particolare attenzione va posta alle pazienti adolescenti, che spesso non hanno piena consapevolezza della propria fertilità e possono quindi scoprire tardivamente lo stato di gravidanza². La comprensione da parte degli operatori sanitari della relativa immaturità porta ad evitare colpevolizzazioni e ad agire comunque con solerzia, riducendo per quanto possibile i tempi d'attesa per l'inizio della procedura. Le minorenni devono essere chiaramente informate della necessità di assenso alla procedura di chi esercita la potestà o la tutela (Art.12 della Legge 194/78), e della possibilità, qualora desiderino non coinvolgere i genitori, di adire alla figura del Giudice Tutelare (Art 12 Legge 194/78).

non sono da sottovalutare le implicazioni psicologiche e pratiche. La tempistica reale dell'aborto può variare significativamente da donna a donna e da caso a caso, da poche ore a qualche giorno, in base a fattori quali l'epoca gestazionale, età e parità della donna, eventuali comorbidità, fattori ambientali etc. Mediamente il 5% delle donne espelle dopo l'assunzione del mifepristone, il 60% entro 4-6 ore dall'assunzione del misoprostolo, il 20-25% entro 24 ore, il 10% nei giorni successivi^{16,25}.

La donna deve sapere che esistono delle limitazioni intrinseche alla metodica e alla risposta

individuale ai farmaci, per cui, seppur in bassa percentuale di casi, può essere necessario il ricorso a successiva ulteriore procedura terapeutica, medica o chirurgica.

Qualora si opti per il trattamento farmacologico è importante informare la donna della possibile comparsa di sanguinamento genitale intenso, di entità e durata maggiore di una mestruazione, associato ad algie pelviche, tali da richiedere una specifica terapia antidolorifica. In particolare la donna deve essere informata della possibilità di avere sanguinamento genitale intenso per circa

Tabella 2.1. Informazioni preliminari da offrire alla donna relative all'opzione farmacologica e chirurgica

Aborto farmacologico	Aborto chirurgico
Non richiede intervento chirurgico Può essere preferibile in pazienti obese, con malformazioni uterine e fibromi, pregressa chirurgia della cervice	Richiede manovre chirurgiche con inserimento di strumenti chirurgici in cavità uterina. Possibile incremento del rischio di placentazione anomala invasiva in gravidanze successive
Simula un aborto spontaneo In relazione all'epoca gestazionale e alla valutazione del singolo caso può essere effettuata in <i>day hospital</i> , ambulatorio o consultorio, o a domicilio	Deve essere effettuata in ambiente protetto Richiede sedazione e/o anestesia locale (può essere associata a maggiore <i>discomfort</i> per la donna) o anestesia generale (assenza di dolore, con maggiore invasività)
I farmaci utilizzati possono causare dolori, sanguinamento, nausea, vomito, diarrea, brividi e febbre (1 caso su 10) Le perdite ematiche e i dolori simil mestruali possono essere maggiori rispetto a quelli del normale flusso mestruale	I farmaci utilizzati per preparare la cervice uterina possono causare crampi e sanguinamento, nausea, vomito diarrea, brividi e febbre (1 caso su 10)
In relazione all'epoca gestazionale la donna può avere la consapevolezza dell'espulsione	Al momento dell'intervento chirurgico la donna non ha consapevolezza dell'espulsione
La tempistica del trattamento è variabile, da poche ore a diversi giorni e non prevedibile a priori	La procedura chirurgica è di breve durata, ferme restando le necessarie tempistiche per gli accertamenti preoperatori e la programmazione
I dolori simil mestruali possono persistere per circa una settimana e il sanguinamento per 2-3 settimane	I dolori simil mestruali e il sanguinamento che compaiono dopo l'intervento sono lievi e possono durare 1-2 settimane
Le complicanze gravi sono molto rare	Le complicanze gravi sono molto rare
Tutti i metodi contraccettivi possono essere utilizzati fin dall'assunzione del misoprostolo ad eccezione dei dispositivi intrauterini per i quali è necessario attendere l'avvenuta espulsione	Tutti i metodi contraccettivi possono essere utilizzati al momento della procedura, compresa l'inserzione dei dispositivi intrauterini

Mod. da RCOG, 2022; WHO 2022; WHO, 2023^{1,2,5}

Tabella 2.2. Possibili rischi/complicanze a seguito di aborto farmacologico e chirurgico

Rischi	Aborto farmacologico	Aborto chirurgico
Mancata espulsione	1-2/100	1/1000 Maggiore in gravidanze <7 settimane
Necessità di ulteriori interventi per completare la procedura	<14 settimane: 70/1000 >14 settimane: 13/100	<14 settimane: 35/1000 >14 settimane: 3/100
Infezioni*	<1/100	<1/100
Grave perdita ematica tale da richiedere trasfusioni	<20 settimane: meno di 1/1000 >20 settimane: 4/1000	<20 settimane: meno di 1/1000 >20 settimane: 4/1000
Lesioni della cervice uterina in seguito a dilatazione e manipolazione**	–	1/100
Perforazione uterina	–	1-4/1000 (può comportare la necessità di successiva laparoscopia/laparotomia)
Rottura d'utero	<1/1000 in caso di aborto del 2° trimestre***	–

Mod. da RCOG, 2022⁶

*Infezioni del tratto genitale di vario grado di gravità sono improbabili ma possono verificarsi in genere associate ad infezioni preesistenti. In caso di aborto chirurgico è indicata la profilassi antibiotica

**Le lesioni cervicali sono meno probabili con adeguata preparazione della stessa

***La presenza di cicatrici uterine (es. pregresso TC) rappresenta un fattore di rischio

Tabella 2.3. Sintomi associati, eventuali complicanze e gestione a seguito dell'assunzione di mifepristone-misoprostolo

Sintomi associati/complicanze e gestione	
Dolore	
Molto comune: Contrazioni e crampi uterini (10-45%) molto comuni nelle ore successive all'assunzione della prostaglandina	Fattori che contribuiscono a migliorare la tolleranza al dolore: <ul style="list-style-type: none"> • Comunicazione rispettosa e non giudicante • Supporto verbale e rassicurazione • Spiegazione dettagliata del dolore atteso durante e dopo dell'IVG • Supporto da parte di una persona che, nel caso la donna lo desideri, la affianchi in occasione dell'intervento • Borsa dell'acqua calda • FANS, oppioidi Se dolore persistente e non responsivo a terapia antidolorifica necessario controllo medico
Sanguinamento	
Comune: entro le 24 ore in oltre il 90% dei casi. Il sanguinamento può in media essere riferito abbondante per due giorni e persistere con perdite minori per 9-16 giorni. Un grave sanguinamento si verifica circa nel 5% dei casi e può richiedere un raschiamento emostatico fino all'1,4% dei casi	Se eccessivo e persistente (tale da inzuppare due assorbenti maxi all'ora per due ore) necessario controllo medico
Febbre e brividi	
Raro	Se transitori trattabili con FANS o paracetamolo Se febbre persistente o malessere generale per più di 24 h si raccomanda controllo medico
Nausea e vomito, diarrea	
Molto comune: Nausea, vomito, diarrea (gli effetti gastrointestinali correlati alle prostaglandine sono riportati frequentemente) Comune: Crampi, lievi o moderati	In genere transitori e trattabili efficacemente con antiemetici o autolimitanti. Incoraggiare idratazione <i>per os</i> e in caso di vomito valutare se necessario ripetere somministrazione dei farmaci. Se persistenti necessario controllo medico
Infezioni	
Comune (<5%): endometrite, malattia infiammatoria pelvica Molto raro: shock tossico e settico potenzialmente fatali, causati da <i>Clostridium sordellii</i> o <i>Escherichia coli</i>	In caso di sospetto di infezione si raccomanda il controllo medico. Se confermata, è raccomandato trattamento antibiotico. In caso di sepsi immediata attivazione di specifiche procedure

Mod. da WHO, 2023; RCP mifepristone; FDA, 2023)^{1,28,79}

Legenda: Molto frequente >1/10; Frequente >1/100-<1/10; Non Frequente (occasionale)>1/1.000-<1/100; Rara: >1/10.000-<1/1.000; Molto rara:<1/10.000 (Scala del Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)

due giorni e sanguinamento moderato o spotting per circa 9-16 giorni. Nell'8% dei casi il sanguinamento può durare oltre i 30 giorni⁷⁹.

Raramente i sintomi si verificano dopo la sola somministrazione di mifepristone, più comunemente compaiono entro 1 o 2 ore dall'assunzione del misoprostolo: nausea (43-66%), vomito (23-

40%), diarrea (23-35%) capogiri (28-39%) cefalea (13-40%) febbre o brividi (32-69%). La comparsa di questi effetti collaterali, transitori, è molto variabile, anche in relazione ai regimi, alla via di somministrazione utilizzata e all'epoca gestazionale in cui avviene l'aborto farmacologico¹¹.

La donna deve essere informata delle possi-



bili controindicazioni al trattamento farmacologico e delle opzioni assistenziali più sicure per lei, illustrando le differenze tra la gestione ambulatoriale/consultoriale, ospedaliera e domiciliare. Deve inoltre essere informata della possibilità di effettuare consulenze specialistiche in caso di patologie associate. Il trattamento in regime ospedaliero è da considerarsi nei casi in cui possa rendersi necessaria una gestione multidisciplinare per patologie associate o monitoraggio in ambiente protetto, oltre che a condizioni sociali o psicologiche particolari.

Sono controindicazioni assolute al trattamento farmacologico^{1,17,28}:

- la gravidanza ectopica (inclusa la *scar pregnancy*) nota o sospetta
- precedenti reazioni allergiche ai farmaci utilizzati.

Sono controindicazioni relative al trattamento farmacologico, e quindi meritevoli di valutazioni specifiche^{1,17,28}:

- insufficienza surrenalica cronica: controindicata la somministrazione di mifepristone; è possibile quindi valutare consulenza specialistica o il regime terapeutico con solo misoprostolo
- porfiria ereditaria: controindicata la somministrazione di mifepristone; è possibile quindi valutare consulenza specialistica o il regime terapeutico con solo prostaglandine
- terapia corticosteroidica a lungo termine (es. asma grave non controllata): il mifepristone potrebbe inibire l'azione dei corticosteroidi con conseguente peggioramento della patologia di base; è possibile prendere in considerazione con lo specialista, qualora clinicamente accettabile, un aggiustamento della terapia corticosteroidica in vista del trattamento farmacologico dell'aborto
- anemia: valutare la correzione dell'anemia e/o l'opportunità di trattamento farmacologico dell'aborto

- patologie cardiovascolari: valutare eventuale consulenza specialistica in vista del trattamento
- presenza di dispositivo intrauterino: rimuovere il dispositivo prima di procedere con il trattamento
- terapia anticoagulante: valutare con specialista la possibilità di sospensione del farmaco in vista del trattamento farmacologico dell'aborto.

La donna deve essere disponibile a eseguire il controllo a 7-14 giorni di distanza dal trattamento, per confermare l'avvenuta espulsione del prodotto del concepimento qualora questo non sia avvenuto in ambito sanitario

Devono essere fornite informazioni chiare e dettagliate sulle condizioni meritevoli di controllo in urgenza e sulle modalità di accesso ai centri di primo soccorso più idonei^{3,10,80}. Nello specifico in caso di:

- perdite ematiche genitali tali da inzuppare più di 2 assorbenti grandi all'ora per 2 ore consecutive,
- febbre $>37,5^{\circ}$ C e/o sensazione di malessere generale oltre 24 ore dall'assunzione del misoprostolo,
- dolore intenso e persistente non responsivo a terapia antidolorifica,
- marcata astenia, crisi lipotimiche, nausea, vomito e/o diarrea persistenti anche in assenza di febbre,
- perdite vaginali maleodoranti.

Infine la donna deve inoltre ricevere adeguate informazioni relative alle terapie complementari quali terapia antidolorifica, immunoprofilassi, profilassi/terapia antibiotica per cui si rimanda a *Capitolo 4*.

Durante il colloquio è necessario lasciare spazio alle domande della donna, assicurandosi che abbia compreso adeguatamente le informazioni fornite sul trattamento proposto, gli effetti collaterali, i possibili rischi, le probabilità di successo, la necessità di adesione ai successivi controlli e le possibili alternative in caso di insuccesso della procedura. Come



già detto la paziente è protagonista del processo decisionale, che dipende dalla sua personale situazione logistica, organizzativa, familiare e lavorativa, considerando che le condizioni sanitarie del nostro Paese garantiscono un'efficacia e sicurezza pressoché sovrapponibili tra le varie opzioni terapeutiche. Entro i 63 giorni di gestazione è necessaria la sua collaborazione consapevole e adesione alla procedura proposta^{1,9,10,11,16,17,32}.

Accertamenti clinici

Gli accertamenti che vengono riportati di seguito permettono di definire strategie che facilitino l'accesso al trattamento farmacologico per quella specifica paziente, in termini di sicurezza e tempistica, tenendo conto delle esigenze cliniche, psicologiche e sociali.

Al fine di ridurre il disagio della paziente e i possibili insuccessi della procedura, gli accertamenti devono prevedere il minimo numero possibile di accessi pre-procedura. È importante inoltre predisporre percorsi agevolati per le pazienti straniere con il fine di garantire un accesso paritario al trattamento farmacologico (vedasi **Nota 2**).

Nello specifico gli accertamenti da eseguire sono:

- **anamnesi:** la raccolta anamnestica è volta ad indagare la storia personale, familiare, clinica, chirurgica e ostetrica della donna, al fine di individuare eventuali controindicazioni o particolari precauzioni assistenziali al metodo farmacologico
- **valutazione clinica:** la valutazione clinica, ha il principale scopo di accertare l'epoca gestazionale al momento del trattamento in relazione alle limitazioni normative per l'uso dei farmaci e indagare in merito ad eventuali patologie concomitanti che ne potrebbero complicare l'esito. Nelle pazienti che richiedono l'IVG in epoche gestazionali precoci, con cicli mestruali rego-

lari e reperto clinico compatibile con l'amenorrea dichiarata e assenza di sintomi patologici, l'utilizzo di *routine* dell'ecografia transvaginale non è strettamente necessario per avviare le procedure. Nei casi in cui si ritenga opportuna l'integrazione diagnostica ecografica deve essere comunque contestuale o programmabile in tempi brevi con lo scopo di valutare la sede, l'evoluitività, la gemellarità, la corretta datazione e la diagnosi di patologie materne e/o fetali. Tutto deve necessariamente avvenire nel rispetto della condizione emotiva, della dignità e della libertà di scelta della donna^{8,12,16}. L'esito dell'esame deve essere comunicato in modo comprensibile, obiettivo e rispettoso della riservatezza della paziente e consegnato per iscritto

- **esami ematici ed eventuali ulteriori accertamenti:** in accordo con le principali linee guida internazionali e con le più recenti "Indicazioni operative per l'offerta dell'IVG farmacologica in Italia", prima del trattamento farmacologico per l'aborto entro 63 giorni di epoca gestazionale non è indicata l'esecuzione routinaria di esami ematici. La determinazione del fattore Rh deve essere eseguita in relazione ai protocolli locali (vedasi *Capitolo 4*), qualora la paziente non ne sia già in possesso. L'esecuzione di esami ematici viene quindi riservata all'approfondimento di eventuali situazioni dubbie, identificate in corso di anamnesi e valutazione clinica (es dosaggio ematico seriato β HCG nel dubbio di gravidanza ad incerta evoluzione e/o localizzazione) o patologie associate.

Acquisizione del consenso alla procedura e eventuale somministrazione farmaci *off-label*

Al termine del colloquio, e comunque prima dell'inizio della procedura, si deve acquisire il consenso informato.

Come già detto, le spiegazioni fornite alla pa-

NOTA 2. Normativa

- Le donne devono essere informate relativamente a quanto previsto per l'accesso alle cure e le esenzioni previste in gravidanza e in condizioni di urgenza.
- Le donne straniere devono essere adeguatamente informate relativamente al diritto all'assistenza durante la gravidanza e le condizioni per cui sia prevista esenzione o che impongano assicurazione volontaria o pagamento diretto delle prestazioni (*Decreto Legislativo 25 luglio 1998, n. 286 "Testo unico delle disposizioni concernenti la disciplina dell'immigrazione e norme sulla condizione dello straniero" Vigente al 28-2-2024*; Accordo Governo-Regioni e province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Indicazioni per la corretta applicazione della normativa per l'assistenza sanitaria alla popolazione straniera da parte delle Regioni e Province autonome" del 20.12.2012 (<https://integrazione-migranti.gov.it/it-it/Ricerca-norme/Dettaglio-norma/id/12/Salute>; <https://www.salute.gov.it/portale/assistenzaSanitaria/dettaglioContenutiAssistenzaSanitaria.jsp?lingua=italiano&id=1764&area=Assistenza%20sanitaria&menu=vuoto>)
- Per tutte le donne in caso di richiesta di IVG è necessario verificare che sia rispettato quanto previsto dalla Legge 22 maggio 1978, n. 194 "Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza".
- Qualora la donna non sia già in possesso del documento che attesta la sua richiesta di IVG, si raccomanda di rilasciarlo invitando alla riflessione per 7 giorni o valutando l'eventuale presenza di criteri di urgenza della procedura (Art.12 della Legge 194/78).
- Alla scadenza dei sette giorni, il documento consegnato alla donna costituisce titolo per ottenere in via d'urgenza l'intervento e, se necessario, il ricovero (Art. 8 della Legge 194/78).
- Le minorenni devono essere chiaramente informate della necessità di assenso alla procedura di chi esercita la potestà o la tutela e della possibilità, qualora desiderino non coinvolgere i genitori, di adire alla figura del Giudice Tutelare (Art 12 Legge 194/78).
- In caso di richiesta di IVG l'articolo 5 della Legge 194/78 sancisce che gli accertamenti medici necessari debbano essere garantiti alla donna dal consultorio o dalla struttura socio-sanitaria cui si sia rivolta.

ziente devono essere chiare e accurate, espresse in un linguaggio semplice, comprensibili nonostante le possibili barriere linguistiche, sociali e culturali, valutando in queste circostanze il ricorso alla mediazione linguistico-culturale. Le informazioni devono precedere la compilazione e acquisizione del consenso informato; è necessario fornire alla paziente documentazione scritta da consultare in un tempo successivo e/o con persona di fiducia, possibilmente redatta nella lingua di appartenenza.

Il consenso informato deve includere dettagliate informazioni in merito alla procedura scelta, compresa l'eventuale necessità di ricorso alla somministrazione *off-label* dei farmaci (vedasi *Appendice 2*) in relazione all'epoca gestazionale e/o particolari condizioni cliniche e/o sociali.

Consulenza contraccettiva

Il primo colloquio con la donna deve includere la

consulenza sulle diverse opzioni contraccettive, da offrire nel rispetto della dignità e delle specifiche circostanze.

Una paziente con AS potrebbe infatti non desiderare e non poter affrontare nell'immediato una ricerca di gravidanza.

Una paziente con richiesta di IVG, adeguatamente informata, potrebbe evitare il ripetersi di gravidanza impreviste e indesiderate.

La contraccezione, in accordo con la donna, deve essere offerta e iniziata il più presto possibile.

Per approfondimento si rimanda al capitolo 5 dedicato alla contraccezione.

2.2 Procedura terapeutica

Opzioni terapeutiche nell'aborto spontaneo

Nel momento in cui viene posta la diagnosi di aborto spontaneo è necessario fornire informazio-



ni chiare sulle opzioni di trattamento, sintetizzate nella **Tabella 2.4**, ovvero:

- nessun trattamento (in caso di AS completo)
- condotta di attesa
- trattamento farmacologico
- trattamento chirurgico (isterosuzione).

Nelle donne asintomatiche/paucisintomatiche senza un quadro clinico che imponga una risoluzione urgente, il trattamento può essere concordato in base alle esigenze della paziente. Non ci sono evidenze che i tre approcci abbiano conseguenze a lungo termine differenti fra di loro¹². Altre modalità di evacuazione chirurgica sono da considerarsi obsolete⁶ e potenzialmente dannose per il rischio di placentazione anomala invasiva in successive gravidanze⁸¹.

Nello specifico la donna deve sapere che:

- la condotta di attesa, può essere offerta in caso di riscontro ecografico di aborto incompleto, di gravidanza anembrionica (*empty sac*) o comun-

que di un aborto interno. Dopo un periodo di attesa di 14-20 giorni il tasso di successo è del 82-100% nei casi di aborto incompleto e del 16-75% nel caso di AS ritenuto¹

La condotta d'attesa può comportare maggiore probabilità di sanguinamento, tempi più lunghi, e possibile necessità di ricorso ad altre procedure, ma minori tassi di infezione rispetto alla procedura chirurgica.

È importante informare la donna che in caso di insuccesso della condotta d'attesa può rendersi necessario il ricorso alla terapia medica e/o all'evacuazione chirurgica

- il trattamento farmacologico aumenta la percentuale di successo nei casi di aborto incompleto (solo misoprostolo) e nel caso di AS ritenuto (in associazione)⁸²⁻⁸⁵. Il successo del trattamento combinato mifepristone-misoprostolo è inoltre risultato in tre differenti studi randomizzati tra l'83 e l'87%, contro il 66-69 % del misoprostolo da solo^{82,86,87}. In caso di ulteriore

Tabella 2.4. Potenziali vantaggi/svantaggi ed efficacia delle diverse opzioni terapeutiche in caso di aborto ritenuto e aborto incompleto

Metodo	Potenziali vantaggi	Potenziali svantaggi	Aborto ritenuto (% efficacia)	Aborto incompleto (% efficacia)
Condotta di attesa*	- Minor numero di visite - Evita effetti collaterali e possibili complicanze degli altri metodi - Evita manovre strumentali intrauterine	- Imprevedibilità del tempo di attesa - Possibilità di dover ricorrere ad altre procedure in caso di insuccesso	16-75	82-100
Trattamento farmacologico	- Evita manovre strumentali intrauterine e riduce gli esiti a distanza	- Possibile maggiore sanguinamento e necessita di <i>follow-up</i> rispetto alla procedura chirurgica	77-89	61-100
Trattamento chirurgico (isterosuzione)	- Rapida risoluzione	- Procedura chirurgica con associazione di procedure anestetiche e potenziale rischio di lesioni da manovre strumentali	96-100	96-100

Mod. da WHO, 2022; WHO, 2023; ACOG 2018^{1,2,12}

*Condotta d'attesa: sino al successivo flusso mestruale

insuccesso può rendersi necessario valutare in accordo con la donna il ricorso all'evacuazione chirurgica

- l'evacuazione chirurgica consente una risoluzione rapida in relazione ai tempi di programmazione con i possibili rischi intrinseci connessi alle manovre strumentali e anestesologiche (**Tablelle 2.1 e 2.2**).

Le complicanze sono sovrapponibili per le tre opzioni di trattamento e sono molto rare: le emorragie che richiedono trasfusioni sono riportate in percentuali inferiori all'1%. La percentuale di emorragia che richiedono l'ospedalizzazione con o senza trasfusione sono simili tra le opzioni di trattamento (0,5-1%) anche se l'entità e la durata del sanguinamento sono maggiori in caso di trattamento farmacologico rispetto a quello chirurgico non complicato⁸⁸. Infezioni pelviche possono raramente verificarsi con tutte le opzioni di trattamento (1-2%)⁸⁴, sebbene la percentuale di infezioni sia più bassa fra le donne che scelgono la condotta di attesa rispetto a quelle sottoposte a revisione strumentale (vedasi anche **Tabella 2.1**).

Opzioni terapeutiche nell'interruzione volontaria di gravidanza

Nel momento in cui la donna richiede l'IVG è necessario fornire informazioni chiare sulle opzioni di trattamento, ovvero:

- trattamento farmacologico
- trattamento chirurgico (isterosuzione).

I rischi-benefici della due metodiche sono sovrapponibili a quanto riportato nelle **Tablelle 2.1 e 2.2**.

I due trattamenti aprono scenari diversi anche in termini di contesto nel quale vengono effettuati, sia esso ambulatoriale/consultoriale, ospedaliero o domiciliare, e alla paziente devono essere fornite informazioni chiare sulle differenze tra queste opzioni.

Le percentuali variano in base alla popolazione di studio, all'epoca gestazionale, ai regimi terapeutici utilizzati, all'esperienza degli operatori e del centro di riferimento^{1,6,89}.

La paziente deve essere informata che l'efficacia del trattamento farmacologico è pari al 93-95%; in un 5% circa dei casi, infatti, sono registrati episodi di ritenzione di materiale, sanguinamento persistente o per gravidanza evolutiva (<1%), tali da rendere necessario un ulteriore trattamento farmacologico o chirurgico^{16,90}. I dati nazionali entro i 90 giorni di cui disponiamo per le IVG, elaborati dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) relativi all'anno 2021, sono in linea con i dati della letteratura internazionale: 1,43% dei casi di mancato o incompleto aborto seguito da trattamento chirurgico, 0,29% di complicanze emorragiche, 0,02% di complicanze infettive⁹¹ (vedasi *Appendice 1*).

Fino alla 7^a settimana di gestazione la probabilità di successo del trattamento farmacologico è molto elevata qualsiasi sia il protocollo utilizzato, con un rischio di gravidanza evolutiva tra lo 0,4 e il 2,3%^{11,36,92,93}.

Dalla 8^a alla 9^a settimana, se la dose di misoprostolo è 400 microgrammi per via orale, il rischio di gravidanza evolutiva è compreso tra il 5 e il 9%^{36,92,93}; se il misoprostolo viene assunto al dosaggio di 800 µg per via buccale, sublinguale o vaginale il rischio di gravidanza evolutiva si abbassa tra lo 0,8 e il 5%¹¹.

Le principali complicanze sono: sanguinamento genitale tale da richiedere una procedura chirurgica, possibile anemizzazione con necessità di trasfusione di sangue, infezione. Recenti studi non hanno registrato differenze statisticamente significative tra la metodica farmacologica e chirurgica nella frequenza di complicanze maggiori che abbiano richiesto ricovero in ospedale a causa di infezioni ed emorragie con necessità di trasfusione^{1,6,16,94}.



La possibilità di una perdita ematica tale da richiedere una trasfusione di sangue è riportata con una frequenza da 0,03 a 0,6%, in media un caso su 1000. In circa l'1% dei casi è riportato sanguinamento significativo, tale da necessitare di un ulteriore trattamento farmacologico o chirurgico^{11,91}.

La necessità di eseguire una procedurachirurgica a scopo emostatico dopo aborto farmacologico, nelle prime 24 ore dopo l'assunzione di misoprostolo, si registra nello 0,2% delle pazienti^{91,95}.

La possibilità di infezione è riportata dallo 0,01% allo 0,5% dei casi, una grave infezione con sepsi fatale è estremamente rara (1/100.000). La comparsa di febbre persistente, dolore addominale intenso, malessere e astenia a più di 24 ore dalla somministrazione del misoprostolo impongono comunque una visita in breve tempo.

Una revisione di 65 studi ha riportato una frequenza di diagnosi e trattamento di infezioni dello 0,92% su 46.000, con riduzione del numero di casi di infezione passando dalla somministrazione vaginale alla somministrazione buccale di misoprostolo^{96,97}.

In USA sono stati registrati rari casi mortali (8 casi in più di 10 anni di osservazione), per sepsi da *Clostridium Sordelli* dopo IVG farmacologica; non è però risultata evidente la correlazione specifica con la procedura. L'infezione da *Clostridium Sordelli* può essere secondaria a procedure ostetriche e ginecologiche per AS, parto, aborto chirurgico, conizzazione e LEEP^{79,98,99}. In Europa non sono mai stati segnalati casi fatali.

Si rimanda alla **Nota 3** per approfondimento su valutazioni cliniche specifiche dell'IVG

NOTA 3. Valutazioni cliniche specifiche

IVG farmacologica in epoca gestazionale molto precoce

In epoca gestazionale molto precoce, ovvero quando ancora non risulta visualizzabile ecograficamente la camera gestazionale con sacco vitellino, è necessario escludere una possibile gravidanza ectopica, che rappresenta una controindicazione all'IVG farmacologica, essendo la terapia in questo caso inefficace^{2,5,10,11,100,101}.

In caso di richiesta di IVG farmacologica molto precoce, non è necessario, rinviare la procedura fino alla verifica della comparsa del battito cardiaco embrionale (BCE). La donna deve essere informata della necessità di monitoraggio ecografico e dei valori plasmatici del β HCG, prima e 7 giorni dopo la procedura^{10,102}. La mancata riduzione del β HCG di almeno l'80% dopo 7 giorni, è suggestiva di gravidanza ectopica (GE)^{10,103}. Deve inoltre essere informata della necessità di controllo urgente in assenza di perdite ematiche entro 24 ore dall'assunzione del misoprostolo, tanto più se associate a sintomatologia suggestiva di GE.

La GE è un evento raro nella popolazione di donne che richiede una IVG (1,3/1000 casi di richiesta di IVG), e deve essere presa in considerazione in caso di sintomi suggestivi riferiti dalla paziente o emersi in corso di esame obiettivo, dosaggi seriati della β HCG sospetti, fattori di rischio, quali precedente chirurgia tubarica, precedente gravidanza ectopica, gravidanza in portatrice di dispositivo intrauterino (IUD), storia di Malattia Infiammatoria Pelvica (PID) o precedenti tagli cesarei^{11,64}. Nel caso in cui la donna, adeguatamente informata, esprima la volontà di attendere fino alla comparsa della gravidanza in utero ed eventualmente del BCE, per avere la certezza che si tratti di una gravidanza evolutiva e quindi confermare la sua scelta di interromperla, deve comunque essere informata che il successo della IVG medica è maggiore, con meno dolore e con una più bassa incidenza di insuccesso, quanto più è precoce l'epoca di gravidanza.

IVG farmacologica in caso di gravidanza gemellare

La diagnosi di gravidanza gemellare non controindica l'IVG farmacologica né richiede una modifica del regime di somministrazione dei farmaci. Non è stato, infatti, riscontrato entro i 63 giorni di gestazione un aumentato rischio di emorragia, né di maggiore dolore, né un maggiore tasso di fallimento^{2,104}.

(segue)

NOTA 3. (continua)

IVG farmacologica fra 64 e 90 giorni di gestazione

Le evidenze della letteratura e le raccomandazioni internazionali prevedono la possibilità del trattamento farmacologico per l'IVG sino a 12 settimane di gestazione, sottolineandone l'efficacia e la sicurezza^{1,2,11,14,53,105,106}.

Una recente Review di 9 studi sull'IVG medica dopo la 9^a settimana, in particolare tra 64 a 84 giorni, ha riportato un'efficacia complessiva del 94%, maggiore in caso di somministrazioni ripetute di misoprostolo e con la somministrazione vaginale piuttosto che orale. L'incidenza complessiva di eventi avversi gravi registrata è bassa e il grado di soddisfazione delle donne con il metodo farmacologico è risultato buono, anche se significativamente inferiore in queste epoche rispetto al metodo chirurgico¹⁰⁷.

Non sono attualmente disponibili evidenze che permettano di dare indicazioni sul regime ambulatoriale in epoche gestazionali comprese tra la 10^a e la 12^a settimana, e la normativa nazionale non prevede, al momento della stesura del presente documento, che l'espulsione possa verificarsi al di fuori dell'ambito ospedaliero.

In Italia le linee di indirizzo emanate dal Ministero della Salute forniscono indicazioni limitatamente ai 63 giorni. Al di sopra di quest'epoca gestazionale è compito del medico valutare quale sia l'opzione terapeutica migliore in relazione allo specifico caso.

2.3 Regime terapeutico

Le raccomandazioni internazionali (NICE, RCOG, FIGO, WHO) (**Tabella 2.5**) riportano in caso di aborto spontaneo o volontario:

- mifepristone 200 mg *per os*, (600 mg in caso di mancata disponibilità ha pari efficacia ma costi diversi)
- misoprostolo 800 µg per via vaginale, sublinguale o buccale
In caso di aborto incompleto:
- misoprostolo 400 µg sublinguale o 600 µg *per os*.

L'intervallo di tempo raccomandato per la massima efficacia è di 24-48 ore.

Un diverso intervallo tra la somministrazione dei farmaci può essere considerato, spiegando che può richiedere un maggiore tempo fra l'assunzione del misoprostolo e l'espulsione⁹ (vedasi *Capitolo 1*).

Una singola dose di misoprostolo (800 µg) può avere minore efficacia in epoca gestazionale >63 giorni; al di sopra di questa epoca gestazionale può quindi essere necessaria la somministrazione di ulteriori dosi di misoprostolo, a una dose di 400 µg ogni 3 ore fino ad avvenuta espulsione^{1,2,5,9}. In

Italia l'uso del mifepristone e misoprostolo raccomandato dalla letteratura internazionale è difforme da quanto riportato in scheda tecnica alla stesura del presente documento. Ciò comporta il loro esteso utilizzo in modalità *off-label*. Si rimanda all'*Appendice 2* per approfondimenti.

In caso di assunzione orale e di successivo vomito entro 45 minuti dall'assunzione del Mifepristone e 30 minuti dall'assunzione del misoprostolo per via orale può rendersi necessaria una seconda somministrazione. Si consiglia in questa particolare condizione di prendere in considerazione un'opzione alternativa di via di somministrazione del misoprostolo (vaginale, buccale o sublinguale).

La via di somministrazione vaginale del misoprostolo appare quella associata ad una maggiore efficacia con meno effetti collaterali, ma anche la via buccale e sublinguale sono ritenute accettabili^{41,42}. L'assunzione orale di misoprostolo ha più effetti collaterali rispetto alla via vaginale e sublinguale e si associa ad un maggior intervallo di tempo necessario ad indurre l'espulsione fetale e non dovrebbe essere utilizzata oltre i 49 giorni di epoca gestazionale (per approfondimento si rimanda a *Capitolo 1*).

Qualora siano presenti condizioni cliniche o



Tabella 2.5. Regime terapeutico secondo raccomandazioni internazionali con note relative alle RCP mifepristone-misoprostolo[§]

Primi 90 giorni	Associazione Mifepristone (mg) + Misoprostolo (µg)		Solo Misoprostolo (µg)
	Mifepristone [°]	Misoprostolo ^{§°}	
Entro 49 giorni	200* orale	800* orale	
50-63 giorni	200* orale (Legge 648/96)	800* pv sl b eventualmente ripetibile 400 dopo almeno 3 ore	800 pv sl b
64-90 giorni	200* orale (Legge 94/98)	800 pv sl b eventualmente ripetibile 400 dopo almeno 3 ore	800 pv sl b
Intervallo somministrazione raccomandato 24-48 ore <i>Intervallo minimo 12-massimo 72 ore</i>			
Aborto incompleto			600 orale o 400 sl

Legenda: Vie di somministrazione: b: buccale, pv: vaginale, sl: sublinguale

Note: Al momento della stesura del presente documento:

[°]L'associazione mifepristone-misoprostolo riportata in scheda tecnica (*in-label*)²⁸ prevede impiego di 600 mg di mifepristone fino a 63 giorni. Il mifepristone 600 mg è l'unico attualmente disponibile sul mercato nazionale.

*Il mifepristone 200 mg è in elenco fra i farmaci acquistabili all'estero ai sensi della Legge 648/96.

[°]Il misoprostolo al dosaggio 400µg prevede in scheda tecnica (*in-label*) impiego per via orale fino a 49 giorni.

[§]l'impiego del misoprostolo ad entrambi i dosaggi (400 µg e 200 µg) è prescrivibile ai sensi della Legge 648/96 fino a 63 giorni ex Legge 94/98 oltre i 63 giorni in caso di IVG; ai sensi della Legge 648/96 fino a 90 giorni in caso di AS.

Per approfondimenti vedasi *Appendice 2* e *Figura 11*.

anamnestiche che controindichino l'assunzione del mifepristone, può essere considerata l'assunzione del solo misoprostolo al dosaggio di 800 µg per via vaginale, sublinguale o buccale^{1,2,5,14,15}.

Per ulteriori approfondimenti si rimanda al *Capitolo 1, Farmaci*.

Lo schema terapeutico riportato nella **Tabella 2.5** rappresenta la sintesi di quanto proposto a livello internazionale applicabile al contesto nazionale.

2.4 Buone pratiche organizzative

L'organizzazione del percorso deve prevedere di limitare al minimo il numero di accessi della paziente al servizio, riducendo i tempi di inizio della procedura (ricompresa tra le prestazioni sanitarie indifferibili in corso di emergenza CoViD-19)¹⁶, per aumentare l'efficacia del trattamento e ridurre il disagio psicologico e sociale alla donna. Le diverse opzioni e i

relativi percorsi devono essere illustrati nel corso del primo colloquio, condividendo con la paziente le decisioni prese, nel rispetto delle sue preferenze.

I presupposti organizzativi individuati dal GdL, in relazione a quanto previsto dalle norme nazionali e dalle raccomandazioni internazionali^{1,2,9,16,19,69} che garantiscano sicurezza e accoglienza, nel rispetto delle esigenze della persona, prevedono:

1. garantire la formazione del personale sanitario, obiettore e non obiettore, del territorio e dell'ospedale, affinché tutti siano in grado di fornire informazioni e un'assistenza adeguata
2. garantire la *privacy* e predisporre spazi dedicati
3. garantire l'esecuzione delle integrazioni diagnostiche richieste
4. identificare percorsi gestionali specifici per i singoli casi
5. predisporre materiale informativo per la paziente, redatti possibilmente in più lingue, con una

descrizione chiara e sintetica della procedura terapeutica e soprattutto dei sintomi con essa correlati, con il fine di permettere alla paziente una scelta consapevole anche in relazione alle condizioni cliniche meritevoli di approfondimento ambulatoriale o in urgenza

6. fornire sempre alla paziente una relazione scritta dettagliata sul trattamento effettuato, sulle condizioni meritevoli di rivalutazione urgente e sulle indicazioni relative alla visita di controllo
7. inserire all'interno del materiale informativo i recapiti telefonici da contattare in caso di necessità e le informazioni sulle modalità di accesso ai centri di riferimento
8. garantire la continuità assistenziale, in termini di offerta dei servizi e tempestività di erogazione, tra strutture funzionalmente connesse con l'ospedale di riferimento
9. offrire un supporto psicologico, qualora venga richiesto o se ne rilevi la necessità.

Il percorso può essere effettuato in regime ospedaliero (day hospital o ordinario), ambulatoriale/consultoriale o domiciliare¹⁶.

Vengono indirizzate al regime ospedaliero le pazienti che non rientrino nei criteri di ammissione o che presentino controindicazioni al regime ambulatoriale, necessitando quindi di un'osservazione clinica in ambiente protetto, o condizioni dettate da motivi logistici e/o organizzativi.

I criteri di ammissione alla procedura farmacologica in regime ambulatoriale/consultoriale in Italia prevedono:

- in caso di AS: valori di diametro del sacco gestazionale ≤ 40 mm e valori di CRL ≤ 30 mm¹⁰⁸
- in caso di IVG: epoca gestazionale fino a 63 giorni e relativa documentazione di richiesta di IVG¹⁶
- consenso informato debitamente compilato e sottoscritto.

Sono escluse dalla procedura ambulatoriale/consultoriale le donne (**Tabella 2.6 e 2.7**):

- che presentano controindicazioni al metodo farmacologico; per cui sia raccomandato il monitoraggio in ambiente ospedaliero per comorbidità (es. malattia epatica, malattia renale, malattia respiratoria severa, malattie cardiovascolari, convulsioni non controllate, ipertensione da causa non determinata, diabete complicato, immunodeficienza, etc). In caso di severe comorbidità non esistono sufficienti dati della letteratura sugli effetti del trattamento farmacologico dell'aborto. La decisione dovrà essere presa sulla base della valutazione del singolo caso
- presentino controindicazioni psicologiche e/o sociali e che abitino a distanza maggiore di un'ora da una struttura ospedaliera¹⁶.

Il trattamento farmacologico si articola in due fasi:

- **somministrazione del mifepristone:** la somministrazione di mifepristone dev'essere programmata nel minor tempo possibile e deve avvenire all'interno di una struttura sanitaria (vedasi **Nota 4**), prevedendo un periodo di osservazione di almeno 45 minuti, prima di inviare la paziente a domicilio
- **somministrazione del misoprostolo:** come anticipato la somministrazione del misoprostolo può avvenire:
 - **in ospedale:** regime day hospital o ricovero ordinario quando necessario con somministrazione del farmaco e osservazione per tutta la durata del percorso sino alla dimissione
 - **in ambulatorio/consultorio:** accesso ambulatoriale con somministrazione del farmaco e osservazione per almeno 30 minuti (vedasi **Nota 5** per approfondimento sulla normativa vigente)



Tabella 2.6. Controindicazioni cliniche alla procedura in Ambulatorio/Consultorio e/o che possono richiedere ricovero in Day Hospital (DH) o ordinario in relazione a particolari condizioni materne (esemplificativo, non esaustivo di tutte le possibili condizioni da valutare per ogni singolo caso)

Controindicazioni cliniche	
Assolute	Relative (da affidare a valutazione medica)
Disturbi intestinali in atto	Patologie della coagulazione (emorragiche) o terapia anticoagulante in atto*
Grave anemia (Hb <7g/dl)	Anemia (Hb <9 g)
Copiosa metrorragia e con ritenzione di materiale ovulare	Fibromi uterini
Condizioni non emodinamicamente stabili	Porfirie
Sepsi o PID	Malattie cardio e/o cerebrovascolari
Gravidanza con IUD (se non rimovibile)	Immunodeficienza (compreso AIDS)
Allergie ai farmaci	Altre malattie sistemiche gravi
Epoca gestazionale >63 giorni	Rischio di rottura uterina (es. rara in presenza di TC)

* Gli anticoagulanti possono dover essere sospesi prima della somministrazione dei farmaci abortivi e poi ripresi dopo l'aborto.
Linee di indirizzo ministeriali, 2020; RCP farmaci; Determinazioni AIFA (Tabella A2.1); FDA, 2023^{16,28,43,79}

Tabella 2.7. Controindicazioni sociali alla procedura in Ambulatorio/Consultorio entro i 63 giorni

Controindicazioni psicologiche-sociali
Difficoltà di comprendere le prescrizioni e ritornare ai controlli
Ansia e mancanza di sostegno domiciliare e familiare (<i>es. in caso di minore età</i>)
Donne che non comprendano le istruzioni per problemi linguistici, qualora non sia possibile a efficace mediazione culturale
Labilità psicologica, con evidente inadeguatezza a gestire l'evento e il dolore, valutazione del singolo caso, eventualmente suffragato da consulenza con psicologo.
Difficoltà/impossibilità ad ottemperare ai controlli previsti e/o difficoltà di trasporti e di accesso all'ospedale (entro 1 ora) (<i>da valutare es. in caso di minore età</i>).

Linee di indirizzo ministeriali, 2020; RCP farmaci; Determinazioni AIFA (Tabella A2.1); FDA, 2023^{16,28,43,79}

NOTA 4. Normativa

L'AIFA con Det. 865/2020⁷⁰ ha abrogato l'articolo 3 della precedente Determinazione N. 1460 del 2009: è stato quindi eliminato il vincolo di utilizzo del mifepristone in regime di ricovero ospedaliero e indicato l'uso esclusivo in ambiente ospedaliero o in strutture ad esso assimilabili, compresi i consultori ai sensi dell'art. 8 della Legge 22 maggio 1978, n. 194.

Di conseguenza:

La somministrazione del mifepristone deve avvenire, in accordo con le norme vigenti, presso una struttura sanitaria.

- **a domicilio:** se la donna lo desidera, valutate le condizioni permettenti anche di carattere logistico, psicologico e sociale, consegna del farmaco alla paziente fornendo dettagliate istruzioni sulla somministrazione a domicilio e sulle terapie complementari (vedasi **Nota 5**^{1-3,5,9,11,16,17,32;112-121}). In caso di

autogestione domiciliare è unanimemente raccomandato che i professionisti si accertino della comprensione da parte della donna di tutte le informazioni fornite, oltre che dei recapiti dei sistemi sanitari da contattare in caso di dubbi o necessità all'atto della sottoscrizione del consenso informato

NOTA 5. Normativa

Le “Linee di Indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine” e successiva circolare Ministeriale del 2020 hanno esteso la possibilità di associazione di uso del mifepristone e misoprostolo ai 63 giorni, anche in caso di aborto spontaneo “presso strutture ambulatoriali /consultori adeguatamente attrezzati, funzionalmente collegati con l’ospedale ed autorizzati dalla Regione oppure in regime di *day hospital* o anche se la donna lo desidera a domicilio” in accordo con le Raccomandazioni OMS^{1,2,16,17}.

Le linee di indirizzo ministeriali inoltre indicano “l’equipe del consultorio familiare idonea per la somministrazione del trattamento in autonomia, dove sia possibile organizzare un percorso che garantisca spazi idonei e personale dedicato. In alternativa si deve raccordare con la struttura ospedaliera che prenderà in carico la donna per il trattamento farmacologico e per eventuale intervento di revisione chirurgica in caso di mancata o incompleta espulsione del tessuto abortivo. La prima somministrazione di mifepristone potrebbe comunque essere eseguita dal consultorio.

Alla donna andrà richiesta un’attiva collaborazione nella procedura”¹⁶

I presupposti organizzativi che garantiscano sicurezza e accoglienza in Ambulatori/Consultori prevedono oltre a quanto sopra riportato:

- Creare e formalizzare collegamenti funzionali con l’Ospedale di riferimento;
- Verificare le condizioni minime di sicurezza per le possibili implicazioni nell’aderenza al percorso, fra cui:
 - possibilità di un rapido accesso all’ospedale (entro 1 ora)
 - presenza di una rete di supporto che possa assistere la donna in caso di necessità, anche in relazione alle condizioni economiche e sociali
 - conferma della comprensione delle informazioni ricevute^{9,109-111,120}.

- deve preferibilmente avvenire a distanza di 24-48 ore dal mifepristone; può essere comunque preso in considerazione un intervallo compreso tra 12 e 72 ore, senza compromissione dell’efficacia del trattamento per eventuali esigenze organizzative (per approfondimento si rimanda al *Capitolo 1*). Il misoprostolo può essere ripetuto dopo 3 ore in singola dose tra 50 e 63 giorni e ogni 3 ore in multiple dosi sino all’espulsione in epoche gestazionali successive. A seconda del caso è possibile modulare, in relazione a documentate esigenze cliniche, l’intervallo tra le dosi, il numero massimo di somministrazioni e il monitoraggio da attuare (es. pregresse cicatrici isterotomiche, pazienti cardiopatiche, etc).

In caso di trattamento farmacologico trova spazio il tema emergente della telemedicina; per approfondimento si rimanda all’*Appendice 3*.

Non è routinariamente necessaria una valutazione ecografica per verificare l’avvenuta espulsio-

ne del prodotto del concepimento dopo la somministrazione del misoprostolo.

Se eseguita, il parametro suggestivo di completa espulsione della gravidanza è l’assenza alla valutazione ecografica transvaginale del sacco gestazionale e uno spessore endometriale inferiore a 30 mm^{11,12,56,122,123}. Non vi sono, tuttavia, evidenze di una morbilità aumentata nelle donne asintomatiche con uno spessore dell’endometrio superiore a questo *cut-off* o dati in letteratura statisticamente significativi sull’affidabilità diagnostica dello spessore endometriale come predittore di trattamento chirurgico. La decisione di un eventuale secondo *step* terapeutico deve quindi essere riservata alla sola valutazione clinica del caso.

In pazienti asintomatiche (assenza di *spotting* persistente e/o segni di infezione) la persistenza in cavità uterina, immediatamente dopo l’espulsione del sacco gestazionale, di materiale ecograficamente disomogeneo iperecogeno (sangue, coaguli, decidua), non prevede la necessità di ulteriore



intervento, bensì la prescrizione di un successivo controllo clinico in tempi da definirsi in relazione allo specifico caso^{1,2,9,10,12,17,124,125}.

L'esame istopatologico di *routine* del materiale deciduo ovulare non è raccomandato.

2.5 Controllo post-procedura

Il controllo post procedura può avvenire in regime di programmazione o urgenza.

Il **controllo programmato ambulatoriale** è volto a verificare il successo della procedura e registrare eventuali complicanze e deve essere offerto e trascritto sul referto in tutte le pazienti. Il controllo può essere clinico, laboratoristico con dosaggio ematico β HCG e/o strumentale con valutazione ecografica^{3,9,10,126-128}. Deve essere organizzato a distanza di 7-14 giorni in EG \leq 63 giorni in cui l'espulsione non sia avvenuta sotto diretto controllo medico. Può essere posticipato dopo il primo flusso mestruale qualora l'espulsione sia stata verificata in ambiente sanitario. Eventuali successivi ulteriori accertamenti dipendono dalla valutazione clinica e strumentale del singolo caso.

Si rimanda alla **Nota 6** per le valutazioni cliniche specifiche.

Il **controllo urgente** può essere richiesto in qualsiasi momento da una paziente che presenti una delle possibili complicanze quali:

- **emorragia e/o infezione:** si tratta di condizioni rare in queste epoche gestazionali. Segni e sintomi di emorragia e infezione sono: la comparsa in caso di sanguinamento genitale abbondante (inteso come inzuppare più di 2 assorbenti esterni maxi/large all'ora per 2 ore consecutive), la comparsa di febbre o malessere generale ingravescente che persiste dopo 24 ore dalla somministrazione del misoprostolo, marcata astenia, crisi lipotimiche, nausea, vomito e/o diarrea persistenti anche in assenza di

febbre, perdite vaginali maleodoranti. Tali condizioni necessitano di una valutazione clinica immediata. In caso di perdite ematiche genitali abbondanti l'esame obiettivo deve prevedere la valutazione con speculum, per identificare l'eventuale presenza di sacco gestazionale nel canale cervicale; la sua asportazione con pinza ad anelli può essere sufficiente a risolvere il quadro. In caso di perdite ematiche genitali emorragiche, in relazione alle condizioni cliniche, è necessario prendere in considerazione la procedura chirurgica a scopo emostatico.

Non deve essere sottovalutata la possibilità di infezione che deve essere prontamente trattata. Nel caso in cui si sospetti un'infezione secondaria a ritenzione di materiale deciduo ovulare si deve prendere in considerazione la procedura chirurgica di isterosuzione, in presenza di professionisti con adeguate competenze. Le procedure per la gestione della sepsi devono essere immediatamente attivate in caso di pazienti clinicamente instabili^{1,2,6,13,17}.

Tutti i centri devono dotarsi di specifici protocolli per la gestione delle complicanze di tipo emorragico e infettivo in cui sia previsto il raccordo funzionale con ospedale di riferimento in caso di procedura ambulatoriale/consultoriale

- **sospetto di gravidanza ectopica:** il dubbio si pone nelle pazienti in cui non sia stata visualizzata ecograficamente la presenza di una camera gestazionale intrauterina. La donna deve essere informata della necessità di eseguire una rivalutazione urgente in caso di mancato riconoscimento dell'espulsione di materiale deciduo-coriale o assenza di sanguinamento nelle 24 ore successive all'assunzione di misoprostolo. Il dosaggio seriato di β HCG in caso di aborto in epoca gestazionale molto precoce eseguito subito prima del trattamento e a distanza di 7 giorni, è una strategia di *follow-up* considerata

NOTA 6. Valutazioni cliniche specifiche

Gravidanza evolutiva in caso di richiesta IVG

Nel caso in cui si verifichi nel controllo programmato a 7-14 giorni dall'assunzione del mifepristone la presenza di gravidanza evolutiva deve essere offerta alla donna la possibilità di interrompere la gravidanza nei tempi previsti dalla Legge 194/78, valutando con la donna la possibilità di ulteriore ricorso al metodo farmacologico o chirurgico¹²⁹.

Se la donna scegliesse di proseguire la gravidanza, seppure debitamente informata sui potenziali rischi teratogeni legati alla procedura, deve esserle offerto monitoraggio successivo della gravidanza presso centro di riferimento di II livello¹⁶.

Aborto incompleto o ritenuto

Non vi è in letteratura consenso sull'affidabilità diagnostica dello spessore ecografico della rima endometriale, ma è in uso considerare, come criterio di completa espulsione della gravidanza l'assenza del sacco gestazionale e uno spessore endometriale inferiore a 30 mm^{122,123,130}.

In caso al controllo a 14 giorni a seguito di AS o IVG si riscontri mancata o incompleta espulsione di un sacco gestazionale non evolutivo (spessore endocavitario maggiore di >20 mm all'indagine ecografica) può essere offerta una seconda dose di misoprostolo o il ricorso alla procedura chirurgica^{108,131,132}.

Si sottolinea che in ogni caso l'indicazione alla ulteriore procedura deve essere basata sulla valutazione clinica e non sullo spessore del materiale endocavitario.

L'apparenza ecografica e la misura dello spessore endometriale al momento del controllo dopo la procedura, correlano poco sia con la sintomatologia che con il riscontro dell'eventuale esame istologico nel materiale asportato mediante isterosuzione¹³¹.

La condotta di attesa della mestruazione programmando una successiva ecografia TV^{6,12,129} (quindi fino a 45 giorni circa), mostra nella maggior parte dei casi una rima endometriale normale, evitando l'esecuzione di inutili revisioni strumentali.

La somministrazione intramuscolare o *per os* di Metilergometrina, sebbene di uso comune, non induce l'espulsione del materiale ovulare ritenuto avendo soltanto azione uterotonica.

Malformazioni arterovenose acquisite (MAV)

Il possibile riscontro all'indagine ecografica durante il controllo post-procedura di materiale organizzato iperecogeno disomogeneo associata a raccolte liquide e alla presenza di aree tubulari tortuose ipervascolarizzate con flussi turbolenti (all'ecodoppler) è suggestiva di malformazioni arterovenose acquisite. Sono anche meglio definite con il termine *Enhanced Myometrial Vascularity* (EMV). Il flusso ematico all'interno di queste strutture è riportato avere una *peak systolic velocity* (PSV) di ≥ 20 cm/s. Tali cortocircuiti acquisiti tra arterie e vene a livello uterino, (molto più comuni delle MAV congenite), derivano da danni uterini per lo più collegati a eventi gravidici tra cui revisioni strumentali, TC, aborti spontanei e volontari, malattia trofoblastica^{60,129,133-135}.

La corretta gestione delle MAV è tuttora oggetto di studio. In assenza di menometrorragie si può consigliare un'attenta osservazione clinica e ecografica, in quanto può risolversi spontaneamente con una condotta di attesa dopo il successivo flusso mestruale^{60,129,136}. In caso di persistenza dell'immagine ecografica è indicato riprogrammare uno o più controlli ecografici dopo la mestruazione fino a normalizzazione del quadro ecografico, sebbene possa richiedere anche molto tempo^{134,136}. Il mancato riconoscimento ed eventuale procedura chirurgica possono aggravare il quadro clinico, la cui gestione e opzioni terapeutiche andranno comunque di volta in volta valutate per ogni singolo caso.

particolarmente efficace. Una diminuzione del dosaggio di β HCG di almeno l'80% sette giorni dopo l'assunzione di misoprostolo indica l'avvenuto aborto^{10,137} (vedasi **Nota 3**).

La scheda ISTAT rappresenta un adempimento d'obbligo: deve essere compilata per ogni don-

na e chiusa una volta escluse possibili complicanze durante la visita di controllo (**Nota 7**).

Consulenza contraccettiva

La consulenza contraccettiva è parte integrante del processo di cura, deve essere offerta appe-

NOTA 7. Normativa

DATI ISTAT

Dal 2018 le informazioni su ogni AS e IVG sono registrate sulla piattaforma web GINO++ dell'Istat dalle strutture dove si è verificato l'evento. È importante che i professionisti inseriscano i dati con attenzione perché da loro dipende la qualità dell'informazione. Il quadro che emerge dall'elaborazione di queste informazioni andrebbe discusso all'interno di ciascuna struttura e in incontri tra gli operatori delle varie strutture delle Regioni per migliorare l'offerta di prestazione. Il ricorso ad eventuale procedura chirurgica in seguito a procedura farmacologica deve essere riportato nella voce "Complicazioni", pertanto la scheda deve essere chiusa dopo il controllo post-procedura onde evitare errate compilazioni e/o duplicati.

na possibile o rivalutata con la donna se già discussa nella fase pre-procedura nel rispetto della condizione emotiva e libertà della donna (vedasi *Capitolo 5*).

RIASSUMENDO

Controllo pre-procedura

- L'aborto farmacologico del I trimestre, AS o IVG, rappresenta un'opzione sicura ed efficace, raccomandata come prima scelta dalle società scientifiche internazionali.
- L'accoglienza pre-procedura è il momento in cui si instaura un rapporto di fiducia reciproca donna-operatori sanitari. Gentilezza ed empatia sono necessari. La comunicazione rappresenta tempo di cura, migliora l'adesione alle prescrizioni e riduce gli insuccessi e gli accessi inappropriati.
- In caso di richiesta di IVG è necessario l'adempimento di quanto previsto dalla Legge 194/78.
- Valutazione clinica, esami ematici, valutazione ecografica e ulteriori accertamenti ritenuti necessari devono essere svolti nel minor tempo possibile per ridurre il disagio e l'attesa della paziente, identificare eventuali fattori di rischio e definire strategie che facilitino l'accesso all'aborto farmacologico nella struttura più idonea al singolo caso.
- La donna deve essere informata durante il colloquio preliminare delle diverse opzioni terapeutiche, sintomi associati, rischi e controindicazioni, percorsi assistenziali.
- La donna deve esprimere il metodo di sua scelta e il proprio consenso alla procedura e all'eventuale uso *off-label* dei farmaci, prima dell'inizio della stessa.
- Quanto comunicato deve far parte integrante della documentazione clinica.
- La consulenza contraccettiva è parte integrante del processo di cura, deve essere offerta sin dal primo incontro nel rispetto della condizione emotiva e della libertà della donna, senza che rappresenti un vincolo all'inizio della procedura.

Procedura terapeutica

- **In caso di aborto spontaneo** in relazione al quadro clinico, agli accertamenti eseguiti e alla preferenza espressa dalla donna si possono proporre le seguenti alternative: nessun trattamento, condotta d'attesa, trattamento farmacologico, trattamento chirurgico.

- La donna deve essere informata dei tempi previsti, delle probabilità di successo delle diverse opzioni e delle differenti possibili complicanze a cui potrebbe andare incontro a seconda dell'opzione terapeutica scelta.
- **In caso di interruzione volontaria di gravidanza** le opzioni di trattamento, farmacologico o chirurgico, possono essere proposte in relazione al quadro clinico, agli accertamenti eseguiti e alla preferenza espressa dalla donna.
 - Il trattamento farmacologico è tanto più efficace quanto più precoce è l'epoca gestazionale. La donna deve essere informata della possibilità di ulteriore trattamento (medico o chirurgico) in caso di insuccesso (mancata espulsione o gravidanza evolutiva).
 - L'accesso alla procedura in epoca gestazionale molto precoce (quando non risulta ancora visualizzabile ecograficamente la gravidanza intrauterina o risulta visualizzabile il sacco gestazionale in utero in assenza di sacco vitellino o polo embrionario) non deve essere precluso, ma richiede specifico monitoraggio per escludere l'eventuale rara evenienza della gravidanza ectopica.
 - La gravidanza gemellare non rappresenta controindicazione al trattamento farmacologico.
 - In epoca gestazionale superiore ai 63 giorni il trattamento farmacologico non è consentito in Italia in regime ambulatoriale/consultoriale. L'espulsione deve avvenire in ambito ospedaliero con prescrizione *off-label* dei farmaci.

Regime terapeutico

- L'associazione tra mifepristone 200 mg e misoprostolo 800 µg fino a 90 giorni di gestazione è in accordo con le raccomandazioni internazionali. Nei primi 49 giorni il regime terapeutico *in-label* in Italia prevede l'associazione di mifepristone 600 mg e misoprostolo 400 µg per via orale.
- L'uso del solo misoprostolo può essere considerato in caso di controindicazioni all'uso del mifepristone o in caso di aborto incompleto.
- In Italia l'uso del mifepristone a dosaggio di 200 mg oltre i 63 giorni di gestazione e l'uso del misoprostolo oltre i 49 giorni di gestazione non sono previsti in scheda tecnica e pertanto *off-label* (ai sensi della Legge 648/96 o della Legge 94/98).
- È possibile ripetere la somministrazione al dosaggio di misoprostolo 400 µg, ogni 3 tre ore se l'epoca gestazionale e/o le condizioni cliniche materne lo richiedono.

Buone pratiche organizzative

- Per ogni donna devono essere garantiti i presupposti organizzativi di sicurezza e accoglienza.
- In caso di patologia concomitante è buona pratica il confronto diretto con lo specialista.
- Offrire sempre alla donna una relazione scritta relativa al trattamento eseguito, un numero telefonico di riferimento a cui rivolgersi di facile accessibilità, le indicazioni sulle condizioni che richiedano un nuovo accesso in ospedale e le informazioni sul successivo controllo.
- L'aborto farmacologico è consentito in Italia entro i primi 63 giorni di gestazione in regime ambulatoriale/consultoriale in caso di IVG o per valori di diametro del sacco gestazionale ≤ 40 mm e valori di CRL ≤ 30 mm in caso di AS. Oltre i 63 giorni l'aborto farmacologico può essere praticato solo in ambito ospedaliero.

- La donna deve sottoscrivere un consenso che attesti l'adeguatezza e comprensione delle informazioni ricevute.
- La somministrazione del mifepristone deve avvenire nella struttura sanitaria.
- Entro i 63 giorni di epoca gestazionale è possibile l'assunzione di misoprostolo a domicilio o lasciare la struttura prima dell'avvenuta espulsione della camera gestazionale.
- Ogni ambulatorio/consultorio deve essere funzionalmente collegato all'ospedale di riferimento.
- L'eventuale uso dell'ecografia dopo l'assunzione dei farmaci ha lo scopo di valutare l'avvenuta espulsione della camera ovarica. Non vi sono dati di letteratura per definire quale sia lo spessore del materiale endocavitario oltre il quale sia indicato eseguire un'ulteriore procedura terapeutica; tale evenienza deve quindi essere valutata in base alle condizioni cliniche.
- In caso di documentata espulsione della camera gestazionale prima della dimissione della paziente, il controllo clinico può essere effettuato dopo il flusso mestruale o programmato in relazione alle condizioni cliniche del singolo caso.
- L'esame istopatologico di *routine* dei tessuti ottenuti durante le procedure di aborto non è raccomandato.

Controllo post-procedura

- La possibilità del controllo programmato deve essere offerta a tutte le donne.
- Il controllo programmato entro 7-14 giorni ha l'obiettivo di valutare il decorso e l'avvenuta espulsione nei casi in cui non sia già stata in precedenza confermata.
- La donna adeguatamente informata deve sapere come, dove e in quale circostanza presentarsi per un controllo immediato.
- Tutti i centri devono dotarsi di protocolli adeguati in caso di emorragia e/o infezione.
- In caso di insuccesso e gravidanza evolutiva in seguito a richiesta di IVG, deve essere facilitato il percorso ad altra procedura.
- Se la donna esprimesse di voler proseguire la gravidanza deve essere consapevole dei possibili rischi teratogeni e deve essere avviata a centri di II livello per il monitoraggio della gravidanza.
- La consulenza contraccettiva è parte integrante del processo di cura, deve essere offerta appena possibile o rivalutata con la donna se già discussa nella fase pre-procedura nel rispetto della condizione emotiva e libertà della donna.

3. ABORTO FARMACOLOGICO OLTRE I 90 GIORNI

L'aborto del II trimestre, spontaneo o volontario, indotto con metodo farmacologico rappresenta un'opzione sicura ed efficace, raccomandata come prima scelta dalle società scientifiche internazionali.

L'AS e l'IVG dopo i 90 giorni di gravidanza sono eventi meno frequenti rispetto al primo trimestre sebbene suscettibili di maggior rischio di complicanze. In Italia dai dati della Relazione Ministeriale annuale sulle IVG relativa all'anno 2021, emerge che il 6,7% del totale sia in epoca gestazionale >90 giorni⁹¹.

In questo documento parlando di aborto del secondo trimestre si intende includere il periodo compreso tra i 90 giorni di gestazione e l'epoca di capacità di vita autonoma del feto, assumendo la definizione dinamica proposta dalla Legge italiana 194/78 sull'aborto volontario.

La donna è al centro del processo assistenziale, individualizzato rispetto alla storia personale, anamnestica e clinica, oltre che all'epoca gestazionale e alle condizioni che richiedono l'induzione dell'aborto, spontaneo o volontario.

3.1 Controllo pre-procedura

Accoglienza e informazioni da fornire alla paziente

Un'accoglienza gentile ed empatica contribuisce a ridurre l'ansia e creare un clima favorevole fornendo informazioni chiare, accurate e incoraggiando eventuali domande e richieste prima di indagare sui sentimenti relativi alla gravidanza.

Nel colloquio preliminare con la paziente è importante tenere in considerazione che l'interruzione di una gravidanza nel secondo trimestre è una condizione inattesa, sia essa spontanea o a seguito di richiesta da parte della donna, spesso

successiva alla fase di diagnosi prenatale precoce, in un momento quindi di maggiore consapevolezza della futura genitorialità. Dopo le 16 settimane, epoca in cui può iniziare la percezione dei movimenti fetali, il legame madre feto si sostanzia di un inizio di relazione non più solo simbolica e quindi con maggiori vissuti di perdita e conseguente maggiore reazione emotiva alla perdita del legame. Porta con sé un vissuto carico di emozioni e dolore, per la donna e per la coppia. Le reazioni emotive possono essere più intense rispetto alle epoche precedenti. Rabbia, senso di colpa si possono accompagnare al vissuto della perdita, con intensa attivazione di lutto⁷⁵.

Il personale deve saper accogliere il dolore della donna, della coppia, lasciando spazio allo sfogo, che sia pianto o rabbia o silenzio, senza attuare immediate azioni consolatorie.

L'accoglienza rappresenta un tempo di cura che consente l'instaurarsi di un rapporto di fiducia reciproca con una maggiore *compliance* all'intero processo terapeutico.

Sia in caso di AS che di IVG è importante esplorare le risorse relative alla sfera della salute riproduttiva della coppia: l'essere fertili, avere altri figli, la loro età anagrafica, avere un progetto di genitorialità.

Non deve essere trascurata l'opportunità di offrire un supporto psicologico per ritrovare il senso della progettualità riproduttiva e la continuità della relazione di coppia.

Le modalità, il tempo, i luoghi, i livelli essenziali della comunicazione, devono essere garantiti come elementi fondanti del processo di cura. La comunicazione è un tempo di cura (Legge 219/2017, Art. 1 comma 8) per cui è raccomandata adeguata formazione del personale sanitario^{69,138}.

Come nel caso dell'aborto <90 giorni, l'ascolto

NOTA 8. Impatto cognitivo-emozionale in caso di AS e di IVG >90 giorni di gestazione

L'aborto spontaneo sotto il profilo psicologico è un evento che induce nella donna insicurezza, impotenza e incapacità ad avere il controllo delle proprie scelte. È il marcatore di una progettualità involontariamente disattesa⁷⁴. È necessaria particolare attenzione durante il colloquio con la donna onde evitare di alimentare eventuali sensi di colpa.

Il sanitario deve avere consapevolezza che in seguito alla comunicazione di cattive notizie è prevedibile che si attivino cinque diverse principali possibili reazioni: negazione/dubbi sulla veridicità della diagnosi, rabbia, contrattazione/patteggiamento con i sanitari, depressione, accettazione.

È fondamentale evitare di avallare l'ipotesi di comportamenti proposti dalla donna come possibili cause della perdita, esempio: "mi sono stancata troppo", "ho camminato troppo", "ho lavato tutta la casa", "avrei dovuto smettere di lavorare", "ho viaggiato".

La ricerca di una possibile causa, non sempre identificabile, porta spesso la donna a colpevolizzare sé stessa o il suo curante. Offrire informazioni sulle azioni che possono attuarsi per la ricerca di una possibile causa (infezioni, anomalie genetiche, e altro in relazione ai protocolli locali adottati) può essere di particolare rilievo per ridurre lo stress post traumatico e offrire prospettive relative al futuro riproduttivo.

Evitare di usare termini, che possano far sentire la donna responsabile dell'evento in quanto caratteristica propria (esempio nel caso di possibile incompetenza cervico-istmica: la sua cervice è incompetente) o che evocino un'incapacità riproduttiva.

La richiesta di **interruzione volontaria di gravidanza** dopo i 90 gg di gestazione espone la donna e la coppia ad uno stress traumatico di alto impatto psicologico. Ciò è ancor più rilevante in considerazione degli effetti iatrogeni sul benessere della donna che lo stigma dell'aborto nel contesto sanitario e /o di vita può determinare¹³⁹.

È importante questa consapevolezza da parte del personale che assiste la donna in ogni momento del percorso.

Interrompere una gravidanza desiderata per patologie associate non può essere considerato come una scelta immotivata, bensì quale conseguenza della diagnosi che ha determinato la interruzione del progetto di genitorialità intrapreso dalla donna e dalla coppia.

Nelle varie fasi del percorso va promossa la legittimazione della decisione in quanto determinata da una condizione patologica, ossia una "non scelta".

Nei colloqui post IVG è importante esplorare i vissuti relativi alla perdita del progetto di genitorialità, la mancanza di quel "bambino perduto".

e la comunicazione sono facilitati se il colloquio avviene, in uno spazio dedicato e senza interferenze. Empatia e disponibilità di moduli prestampati semplificano la procedura e lo stress emotivo^{69,71-73}.

Per approfondimento si rimanda alla **Nota 8**.

Alla donna devono essere fornite informazioni relative alle possibili opzioni terapeutiche in relazione all'epoca gestazionale, i possibili vantaggi e rischi della procedura medica e, i tempi e i sintomi associati alla procedura comprese le possibili controindicazioni associate all'uso dei farmaci (si veda per approfondimento le **Tabelle 3.1, 3.2, 3.3**).

Devono essere inoltre illustrate le controindicazioni al trattamento farmacologico.

Controindicazioni

Sono controindicazioni assolute al trattamento^{1,17,28}:

- precedenti reazioni allergiche ai farmaci utilizzati.

Sono controindicazioni relative al trattamento farmacologico, e quindi meritevoli di valutazioni specifiche^{1,17,28}:

- insufficienza surrenalica cronica: controindicata la somministrazione di mifepristone; è possibile valutare l'opportunità di avvalersi di consulenza specialistica o il ricorso al regime terapeutico con solo prostaglandine
- porfiria ereditaria: controindicata la sommini-

Tabella 3.1. Informazioni preliminari da offrire alla donna relative all'opzione farmacologica e chirurgica

Aborto farmacologico	Aborto chirurgico
Rappresenta l'opzione di prima scelta Non richiede di routine intervento chirurgico	Richiede manovre chirurgiche con inserimento di strumenti chirurgici in cavità uterina, adeguate competenze, in casi eccezionali Possibile incremento del rischio di placentazione anomala invasiva in gravidanze successive
Richiede ricovero ospedaliero Simula aborto spontaneo	Richiede ricovero ospedaliero Si esegue in sedazione o anestesia generale
I farmaci utilizzati possono causare dolori, sanguinamento, nausea, vomito, diarrea, brividi e febbre (1 caso su 10) Le perdite ematiche e i dolori simil mestruali possono essere maggiori rispetto a quelli del normale flusso mestruale	I farmaci utilizzati per preparare la cervice uterina possono causare crampi e sanguinamento, nausea, vomito diarrea, brividi e febbre (1 caso su 10)
La tempistica del trattamento è variabile, da poche ore a diversi giorni e non prevedibile a priori. Ferme restando le tempistiche per gli accertamenti pre-procedura, eventuale ricorso a consulenze specialistiche e la valutazione del riferimento presso strutture di livello adeguato	La procedura chirurgica è di breve durata. Ferme restando le tempistiche per gli accertamenti pre-procedura, eventuale ricorso a consulenze specialistiche e la valutazione del riferimento presso strutture di livello adeguato
Le complicanze gravi sono molto rare	Le complicanze gravi sono molto rare
Fornire informazioni relative al destino del feto	Fornire informazioni relative al destino del feto
Tutti i metodi contraccettivi possono essere utilizzati fin dall'assunzione del misoprostolo ad eccezione dei dispositivi intrauterini per i quali è necessario attendere l'avvenuta espulsione	Tutti i metodi contraccettivi possono essere utilizzati al momento della procedura, compresa l'inserzione dei dispositivi intrauterini

Mod. da WHO, 2023; WHO 2022; RCOG, 2022^{1,2,5}

Tabella 3.2. Possibili rischi/complicanze a seguito di aborto farmacologico e chirurgico

Rischi	Aborto farmacologico	Aborto chirurgico
Mancata espulsione	1-2/100	1/1000 Maggiore in gravidanze <7 settimane
Necessità di ulteriori interventi per completare la procedura	<14 settimane: 70/1000 >14 settimane: 13/100	<14 settimane: 35/1000 >14 settimane: 3/100
Infezioni*	<1/100	<1/100
Grave perdita ematica tale da richiedere trasfusioni	<20 settimane: meno di 1/1000 >20 settimane: 4/1000	<20 settimane: meno di 1/1000 >20 settimane: 4/1000
Lesioni della cervice uterina in seguito a dilatazione e manipolazione**	–	1/100
Perforazione uterina	–	1-4/1000 (può comportare la necessità di successiva laparoscopia/laparotomia)
Rottura d'utero	<1/1000 in caso di aborto del 2° trimestre***	–

Mod. da RCOG, 2022⁶

*Infezioni del tratto genitale di vario grado di gravità sono improbabili ma possono verificarsi in genere associate ad infezioni preesistenti. In caso di aborto chirurgico è indicata la profilassi antibiotica.

**Le lesioni cervicali sono meno probabili con adeguata preparazione della stessa

***La presenza di cicatrici uterine (es. pregresso TC) rappresenta un fattore di rischio

Tabella 3.3. Sintomi associati, eventuali complicanze e gestione a seguito dell'assunzione di mifepristone-misoprostolo

Sintomi associati/complicanze e gestione	
Dolore	
Molto comune: Contrazioni e crampi uterini (10-45%) molto comuni nelle ore successive all'assunzione della prostaglandina	Fattori che contribuiscono a migliorare la tolleranza al dolore: <ul style="list-style-type: none"> • Comunicazione rispettosa e non giudicante • Supporto verbale e rassicurazione • Spiegazione dettagliata del dolore atteso durante e dopo dell'IVG • Supporto da parte di una persona che, nel caso la donna lo desideri, la affianchi in occasione dell'intervento • Borsa dell'acqua calda • FANS, oppioidi Se dolore persistente e non responsivo a terapia antidolorifica necessario controllo medico
Sanguinamento	
Comune: entro le 24 ore in oltre il 90% dei casi. Il sanguinamento può in media essere riferito abbondante per due giorni e persistere con perdite minori per 9-16 giorni. Un grave sanguinamento si verifica circa nel 5% dei casi e può richiedere un raschiamento emostatico fino all'1,4% dei casi	Se eccessivo e persistente (tale da inzuppare due assorbenti maxi all'ora per due ore) necessario controllo medico
Febbre e brividi	
Raro	Se transitori trattabili con FANS o paracetamolo Se febbre persistente o malessere generale per più di 24 h si raccomanda controllo medico
Nausea e vomito, diarrea	
Molto comune: Nausea, vomito, diarrea (gli effetti gastrointestinali correlati alle prostaglandine sono riportati frequentemente) Comune: Crampi, lievi o moderati	In genere transitori e trattabili efficacemente con antiemetici o autolimitanti. Incoraggiare idratazione <i>per os</i> e in caso di vomito valutare se necessario ripetere somministrazione dei farmaci. Se persistenti necessario controllo medico
Infezioni	
Comune (<5%): endometrite, malattia infiammatoria pelvica Molto raro: shock tossico e settico potenzialmente fatali, causati da <i>Clostridium sordellii</i> o <i>Escherichia coli</i>	In caso di sospetto di infezione si raccomanda il controllo medico. Se confermata, è raccomandato trattamento antibiotico. In caso di sepsi immediata attivazione di specifiche procedure

Mod. da WHO, 2023; RCP mifepristone; FDA, 2023)^{1,28,79}

Legenda: Molto frequente >1/10; Frequente >1/100-<1/10; Non Frequente (occasionale)>1/1.000-<1/100; Rara: >1/10.000-<1/1.000; Molto rara:<1/10.000 (Scala del *Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)*)

strazione di mifepristone (possibile esacerbazione delle crisi); è possibile valutare l'opportunità di avvalersi di consulenza specialistica o il ricorso al regime terapeutico con solo prostaglandine

- terapia corticosteroidea a lungo termine (es asma grave non controllata): il mifepristone po-

trebbe inibire l'azione dei corticosteroidi con conseguente peggioramento della patologia di base; è possibile prendere in considerazione con lo specialista, qualora clinicamente accettabile, un aggiustamento della terapia corticosteroidea in vista del trattamento farmacologico dell'aborto

- anemia sintomatica: valutare la correzione

dell'anemia prima di procedere con il trattamento farmacologico dell'aborto

- patologie cardiovascolari: valutare eventuale consulenza specialistica in vista del trattamento
- presenta di dispositivo intrauterino: rimuovere il dispositivo prima di procedere con il trattamento
- terapia anticoagulante: valutare con specialista la possibilità di sospensione del farmaco in vista del trattamento farmacologico dell'aborto.

La donna deve essere informata che la procedura di induzione farmacologica in questa epoca gestazionale, in particolare a partire dalla 15^a settimana, è il metodo considerato più sicuro, e quindi più diffuso^{1,2,5,9,13,140}.

Deve inoltre ricevere adeguate informazioni relative alle terapie complementari quali terapia antidolorifica, immunoprofilassi, inibizione lattazione, profilassi/terapia antibiotica per cui si rimanda a *Capitolo 4*.

Qualora durante gli accertamenti si riscontri la necessità di competenze specialistiche multidisciplinari per l'inquadramento diagnostico e prognostico e/o per possibili condizioni di emergenza-urgenza in relazione allo specifico caso, che richiedano il trasferimento ad altra struttura, di competenza deve essere offerto dal presidio sanitario di accoglienza, stabilito da accordi predisposti e formalizzati, non delegato alla donna, se non per sua esplicita richiesta. La donna deve essere informata e coinvolta nel processo decisionale.

La procedura farmacologica si articola in un percorso temporale piuttosto lungo, quasi mai inferiore ai tre giorni, di cui la donna deve essere pienamente consapevole, non sottovalutando le implicazioni psicologiche, sociali e pratiche dell'intera procedura.

La tempistica reale della risposta ai farmaci può variare significativamente da donna a donna e da caso a caso, da poche ore a qualche giorno, in

base a fattori quali epoca gestazionale, età e parità della donna, eventuali comorbidità, fattori ambientali etc.

La donna deve sapere che esistono delle limitazioni intrinseche alla metodica e alla risposta individuale ai farmaci, per cui seppur in bassa percentuale di casi può essere necessario il ricorso a successiva ulteriore procedura terapeutica, medica o chirurgica e deve poter esprimere di conseguenza le proprie scelte e valutazioni.

La paziente deve essere consapevole che a seguito dell'assunzione dei farmaci comparirà sanguinamento genitale, in generale più intenso di quello di un normale flusso mestruale. La perdita ematica genitale raramente inizia dopo la sola somministrazione di mifepristone, più frequentemente entro 1 o 2 ore dall'assunzione del misoprostolo e può essere accompagnata da algie pelviche di intensità variabile, tendenzialmente ben tollerate con l'assunzione di un'adeguata terapia antidolorifica (per approfondimento si rimanda a *Capitolo 4*).

La percentuale di complicanze riportata sia per l'aborto farmacologico che per quello chirurgico è maggiore nel secondo trimestre rispetto al primo e varia a seconda delle statistiche.

Una recente revisione sistematica⁴¹ di 43 studi sull'aborto del secondo trimestre riporta una percentuale di eventi avversi gravi, ovvero necessità di ricovero post aborto, di interventi chirurgici (oltre a revisione strumentale post procedura) e di trasfusioni di sangue nell'1,7% dei casi.

Una delle più numerose casistiche disponibili¹⁴¹ ha riportato in 5702 casi di aborto farmacologico dalla 13^a alla 22^a settimana di gestazione, la necessità di interventi chirurgici maggiori post-procedura in 10 pazienti (1 laparoscopia, 5 laparotomie esplorative, 3 isterotomie, e una sola isterectomia), pari allo 0,2% dei casi.

L'informazione fornita alla donna/coppia deve integrare le informazioni in merito all'esecuzione di



eventuale riscontro istologico feto-placentare e/o genetico, indagini relative ad eventuali patologie di tipo infettivo associate se opportuno e non eseguito in precedenza^{9,138}.

Informazioni devono inoltre essere fornite in modo chiaro sulle procedure di sepoltura fetale quando previste, valutando la possibile richiesta di vedere il feto, momento importante per l'elaborazione del lutto perinatale^{138,142,143}. Vedasi **Nota 9** per approfondimento.

Nel caso di IVG in presenza di patologie strutturali o genetiche fetali, la valutazione autoptica del feto può essere richiesta, talvolta indicata specificamente nella consulenza successiva alla diagnosi prenatale della patologia fetale, discussa con la donna/coppia e allegata alla cartella clinica.

In caso di induzione dell'aborto dopo morte fetale "spontanea" nel secondo trimestre può essere indicata l'esecuzione di una valutazione autoptica completa del feto e un esame istologico della placenta e degli annessi fetali ai fini della diagnosi eziologica della morte fetale e della consulenza per la futura prognosi riproduttiva della paziente¹⁴⁴.

Infine la donna deve sapere che il sanguina-

mento può proseguire fino a oltre 10 giorni, e deve conoscere la modalità con cui dopo la dimissione dovrà contattare l'ospedale o accedere al Pronto Soccorso in caso di:

- febbre >37,5° C,
- dolori persistenti
- malessere generalizzato ingravescente per più di 24 h dalla somministrazione di misoprostolo
- perdite maleodoranti
- sanguinamento eccessivo persistente, corrispondente a inzuppare più di 2 assorbenti maxi all'ora per 2 ore consecutivi
- altri sintomi per lei preoccupanti⁷⁹.

Accertamenti clinici

Durante il primo incontro con la paziente devono essere effettuati i seguenti accertamenti:

- **anamnesi:** fisiologica, ostetrica, patologica, chirurgica, familiare e sociale per individuare eventuali controindicazioni al metodo farmacologico o condizioni che richiedano approfondimenti specialistici specifici, durante la quale si prende in esame la documentazione presentata dalla paziente

NOTA 9. Normativa

Destino del feto

La donna/coppia deve essere informata che il regolamento vigente dal 1990 della Polizia Mortuaria prevede l'obbligo di sepoltura a partire dalle 20 settimane. A richiesta dei genitori possono essere raccolti anche prodotti del concepimento di presunta età gestazionale inferiore alle 20 settimane, senza un limite minimo di settimane di gestazione, nel cimitero del comune in apposite aree dedicate all'accoglienza dei feti e dei nati morti. I genitori possono scegliere se farsene carico personalmente presentando apposita richiesta all'ospedale entro 24 ore dall'espulsione o estrazione del feto.

L'articolo 7 prevede che *"i parenti o chi per essi sono tenuti a presentare, entro 24 ore dall'espulsione o estrazione del feto, domanda di seppellimento alla Unità Sanitaria Locale accompagnata da certificato medico che indichi la presunta età di gestazione ed il peso del feto"*. Qualora i genitori manifestino la volontà di dare un nome al feto, l'ostetrica può apporre sul contenitore un'etichetta col nome scelto.

Se i genitori non ne fanno richiesta, passate le 24 ore previste, l'ospedale può scegliere il destino del feto: la sepoltura a carico dell'Azienda Sanitaria oppure l'incenerimento.

I tempi e i modi con cui offrire tali informazioni devono essere valutati con la dovuta competenza, in relazione anche ai tempi ristretti in cui la decisione deve essere presa a seguito dell'aborto.

Non deve assolutamente essere trascurato l'impatto emotivo che può generare nella storia riproduttiva della donna.

- **valutazione clinica:** l'esame obiettivo e valutazione ecografica hanno lo scopo di valutare l'epoca gestazionale, la localizzazione placentare e accertare la presenza di eventuali patologie concomitanti. Nel caso in cui si ritenga opportuno programmare l'esecuzione di procedure diagnostiche sul feto e/o sulla placenta è auspicabile un inquadramento completo del caso clinico in strutture che possano offrire un approccio multidisciplinare (genetista, microbiologo/infettivologo, etc) sia direttamente che funzionalmente collegati^{144,145}
- **esami ematici ed ulteriori accertamenti:** in relazione al caso specifico ed eventuali patologie associate. In tutti i casi la determinazione di gruppo sanguigno e fattore Rh; la donna deve infatti essere informata della raccomandazione relativa al ricorso alla profilassi dell'alloimmunizzazione Rh in caso di emogruppo materno Rh negativo non concordante con quello del partner^{1,2,6,12}
- **in caso di richiesta di IVG** verifica e espletamento dei precetti normativi previsti dalla Legge 194/78. Si rimanda alla **Nota 10**
- **supporto psicologico pre e post-procedura:** da valutare per ogni donna⁹

Qualora nel corso degli accertamenti si identifichino fattori di rischio è importante inviare la paziente ai centri di livello assistenziale adeguato per garantirle il trattamento farmacologico in condizioni di sicurezza.

Acquisizione del consenso alla procedura e eventuale somministrazione *off-label*

Le spiegazioni fornite alla paziente devono essere chiare e accurate, espresse in un linguaggio semplice, comprensibili nonostante le possibili barriere linguistiche, sociali e culturali, valutando il ricorso alla mediazione linguistico-culturale.

Durante l'intero colloquio è importante lasciare spazio alle domande e a tutti i possibili dubbi così da preparare psicologicamente la donna il più possibile al percorso. Una maggior consapevolezza, infatti, garantisce una miglior adesione al trattamento, comprensione della sintomatologia e individuazione delle condizioni di rischio.

NOTA 10. Normativa

- Le donne devono essere informate relativamente a quanto previsto per l'accesso alle cure, le esenzioni previste in gravidanza e in condizioni di urgenza.
- Le donne straniere devono essere adeguatamente informate relativamente al diritto all'assistenza durante la gravidanza e le condizioni per cui sia prevista esenzione o che impongano assicurazione volontaria o pagamento diretto delle prestazioni (*Decreto Legislativo 25 luglio 1998, n. 286 "Testo unico delle disposizioni concernenti la disciplina dell'immigrazione e norme sulla condizione dello straniero" Vigente al 28-2-2024; Accordo Governo-Regioni e province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Indicazioni per la corretta applicazione della normativa per l'assistenza sanitaria alla popolazione straniera da parte delle Regioni e Province autonome" del 20.12.2012 (<https://integrazione-migranti.gov.it/it-it/Ricerca-norme/Dettaglio-norma/id/12/Salute>; <https://www.salute.gov.it/portale/assistenzaSanitaria/dettaglioContenutiAssistenzaSanitaria.jsp?lingua=italiano&id=1764&area=Assistenza%20sanitaria&menu=vuoto>)*
- La richiesta di interruzione volontaria della gravidanza è prevista dalla legge italiana dopo i 90 giorni ai sensi dell'art.6 (*"qualora la gravidanza o il parto comportino un grave pericolo per la vita della donna (comma a); o quando siano accertati processi patologici, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie e malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica o psichica della donna (comma b)"*) e dell'articolo 7 (*"i processi patologici che, configurino i casi previsti dall'articolo 6, siano accertati da un medico del servizio ostetrico-ginecologico dell'ente ospedaliero in cui deve praticarsi l'intervento, che ne certifica l'esistenza, potendo avvalersi della collaborazione di specialisti"*).



A supporto del colloquio è importante rilasciare una nota informativa scritta per offrirle l'opportunità in un secondo momento di riflessione e di confronto con il proprio partner e/o persona di fiducia. Infine per agevolare i successivi confronti con la paziente e il lavoro di equipe i contenuti del colloquio devono essere sintetizzati in cartella clinica^{9,69,73}.

Entro 24 ore dall'espulsione deve essere raccolto il parere della donna/coppia relativo al destino del feto in relazione alle norme attualmente vigenti. È quindi opportuno che possa iniziare a prendere visione degli eventuali moduli dedicati.

Una volta informata la donna, l'acquisizione del consenso deve essere ottenuta prima dell'inizio della procedura, comprendendo il consenso all'eventuale necessità di ricorso alla somministrazione *off-label* dei farmaci. La documentazione deve far parte integrante della cartella clinica.

3.2 Procedura terapeutica

Opzioni terapeutiche

Nel secondo trimestre in caso di aborto spontaneo (ritenuto o incompleto) o di richiesta di interruzione di gravidanza i trattamenti possibili sono:

- trattamento farmacologico
- trattamento chirurgico.

Si rimanda alla **Nota 11** per approfondimento sulla condotta di attesa in caso di AS oltre il 90° giorno di gestazione.

L'induzione farmacologica dell'aborto rappre-

senta il trattamento di elezione in quest'epoca della gravidanza. I farmaci utilizzati sono gli stessi sia in caso di AS che IVG.

Il misoprostolo è stato il farmaco più frequentemente usato (anche da solo) nell'induzione dell'aborto poiché più efficace e con minori effetti collaterali rispetto ad altre prostaglandine usate in passato (es. sulprostone) e rispetto all'ossitocina da sola o in combinazione con altre prostaglandine. Ancora oggi è indicato come singolo farmaco in caso di aborto incompleto/residui abortivi^{2,4,14}.

L'associazione mifepristone-misoprostolo è più efficace rispetto al solo misoprostolo per l'induzione dell'aborto oltre i 90 giorni¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ con il 90% di successo (espulsione del prodotto del concepimento) entro 24 ore dall'inizio della somministrazione del misoprostolo.

Le principali organizzazioni internazionali, OMS, ACOG, RCOG, raccomandano la somministrazione di mifepristone 24-48 ore prima del misoprostolo poiché tale associazione, rispetto al misoprostolo da solo, riduce del 40-50% l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio della somministrazione del misoprostolo e l'espulsione fetale, rendendo la procedura abortiva significativamente più efficace e sicura, riducendo la dose totale di misoprostolo richiesta e conseguentemente, gli effetti collaterali e i rischi¹⁴⁰.

I tempi di risposta alla terapia non sono del tutto prevedibili e sono condizionati dalla risposta individuale, epoca gestazionale, storia ostetrica e parità. Le probabilità di insuccesso sono 1-2/100;

NOTA 11. Valutazioni cliniche specifiche

Condotta di attesa

Nel secondo trimestre non vi sono dati sufficienti per consigliare la condotta di attesa in caso di AS, la cui opzione è invece prevista per il primo trimestre^{2,12}. Una volta valutato il caso e fornite le adeguate informazioni alla donna, qualora questa richieda un periodo di attesa per elaborazione della diagnosi, tale richiesta, sottoscritta dalla donna, potrà essere valutata caso per caso e comunque riportata nella documentazione clinica.



la necessità di ricorso a ulteriori procedure è 13/100. La sensibilità alle prostaglandine aumenta con l'aumentare dell'epoca gestazionale (vedasi *Capitolo 1*).

La valutazione clinica guida quindi gli intervalli e il numero di dosi, in relazione al monitoraggio dello specifico caso, con adeguata cautela in caso di pregresse cicatrici isterotomiche. Si rimanda alla **Nota 12** per le valutazioni cliniche specifiche.

Sebbene il trattamento chirurgico, non sia oggetto del presente documento, la donna deve comunque ricevere adeguate informazioni relative alla procedura che nel secondo trimestre prevede una obbligatoria preparazione cervicale con misoprostolo, seguita da isterosuzione fino 14 settimane, associato all'eventuale utilizzo di pinze da presa tra 14-16 settimane^{2,89,149,150}. In epoche gestazionali superiori alla 16^a settimana, è necessaria una preparazione della cervice con dilatatori osmotici, da soli o associati a misoprostolo, che preceda l'evacuazione della cavità uterina mediante impiego di cannula di aspirazione ed eventuali, strumenti chirurgici specifici, che permettano la frammentazione e l'estrazione di parti fetali². Il trattamento chirurgico risulta per lo più praticato in caso di insuccesso della procedura farmacologica.

La procedura chirurgica dopo la 15^a settimana è consigliata solo in presenza di operatori esperti, adeguata strumentazione e adeguata casistica del centro. Un basso numero di procedure abitualmente eseguite dall'operatore è associato, infatti, ad un più elevato rischio di complicazioni¹⁵¹, per cui è raccomandato che venga sempre presa in considerazione la possibilità di trasferimento presso strutture adeguate per competenze e risorse^{2,3,5,9}.

3.3 Regime terapeutico

Le molecole usate nell'aborto farmacologico del secondo trimestre sono le stesse utilizzate nel

primo trimestre, ovvero mifepristone e misoprostolo, ma con regimi di somministrazione diversi (**Tabella 3.4**).

L'organizzazione Mondiale della Sanità nel 2012 raccomandava, come regime di somministrazione più efficace, 200 mg di mifepristone seguito dopo 24-48 ore da 800 µg di misoprostolo vaginali, buccali o sublinguali (*loading dose*) seguiti poi da ulteriori somministrazioni di misoprostolo 400 µg ogni tre ore fino all'espulsione. L'uso di una *loading dose* di misoprostolo dal 2018³ non è più stata raccomandata.

Un minore intervallo tra la somministrazione dei farmaci può essere considerato, spiegando che può richiedere un maggiore tempo fra l'assunzione del misoprostolo e l'espulsione⁹ (Vedasi *Capitolo 1*).

La via di somministrazione vaginale appare quella associata ad una maggiore efficacia con meno effetti collaterali, ma anche la via buccale e sublinguale sono ritenute accettabili^{41,42}. L'assunzione orale di misoprostolo ha più effetti collaterali rispetto alla via vaginale e sublinguale e si associa ad un maggior intervallo di tempo necessario ad indurre l'espulsione fetale⁹ e non dovrebbe essere utilizzata oltre i 49 giorni di epoca gestazionale (per approfondimento si rimanda a *Capitolo 1*).

La dose necessaria di misoprostolo diminuisce in misura direttamente proporzionale all'incremento recettoriale per le PGE1 all'aumentare dell'età gestazionale.

Uno studio che ha confrontato l'intervallo (ogni 3 ore, versus 6 ore) tra le somministrazioni vaginali di 400 µg di misoprostolo, in caso di richiesta di IVG, ha osservato una maggiore efficacia nella somministrazione ogni 3 ore con maggiore incidenza di febbre senza altro significativo incremento di effetti collaterali¹⁵⁵.

Studi recenti hanno dimostrato un'elevata efficacia dell'utilizzo del misoprostolo *unlimited* nella

NOTA 12. Valutazioni cliniche specifiche

Pregresse cicatrici isterotomiche e rischio di rottura d'utero

L'evenienza di rottura di utero in donne che non presentano in anamnesi pregresse cicatrici uterine, è molto rara ed è stimata essere di 1 caso ogni 1000 gravidanze⁵. Seppur rara, va comunque considerata e impone la necessità di predisporre di condizioni organizzative per un adeguato monitoraggio ed eventuale trattamento in urgenza, specialmente nei casi di settimane gestazionali più avanzate.

Una revisione sistematica¹⁵² di studi su aborti del secondo trimestre, trattati con somministrazione ripetute di misoprostolo, ha evidenziato un rischio di rottura d'utero di 0,28% nelle donne con precedente taglio cesareo e del 0,04% nelle donne senza pregressa isterotomia. Un'altra revisione sistematica del 2009¹⁵³, di 12 studi per un totale 461 casi di donne con un pregresso taglio cesareo e di 46 donne con 2 pregressi tagli cesarei ha riportato una rottura d'utero in 2 casi nel primo gruppo (0,4%) e in nessun caso nel secondo gruppo di pazienti. A questi sono stati aggiunti altri tre casi di rottura d'utero, pubblicati come *case report*. Tre di questi cinque casi totali si sono verificati oltre la 26 settimana e in due di questi è stata somministrata ossitocina oltre che misoprostolo. I due casi di rottura d'utero in epoca gestazionale inferiore a 26 settimane si sono verificati dopo una dose uguale o maggiore di 1000 µg di misoprostolo. In nessuno dei 5 casi è stata necessaria una isterectomia e solo in una paziente si è resa necessaria la trasfusione.

Uno studio più recente¹⁵⁴ ha confrontato l'incidenza di rottura d'utero in relazione al numero di pregressi interventi chirurgici uterini, registrando: incidenza di rottura d'utero dello 0,8% nelle pazienti mai operate, dell'1,4% in presenza di una cicatrice, del 3,3% in presenza di più cicatrici.

Nel 2020 una revisione sistematica e metanalisi di 43 studi sull'aborto farmacologico del secondo trimestre, riporta su 172 donne con precedente cicatrice uterina solo 1 caso di rottura d'utero, pari all' 0,06%⁴¹.

Le società scientifiche^{2,5,9,14,15,17} esprimono parere favorevole all'induzione dell'aborto con misoprostolo anche in donne con pregressa cicatrice uterina, con adeguato monitoraggio soprattutto in epoche gestazionali avanzate, per ridurre il rischio, seppur raro, di rottura d'utero^{2,5,9,14,15,17}.

Anomalie morfologiche uterine

Non ci sono evidenze che l'induzione farmacologica dell'aborto necessiti di regimi differenti in caso di anomalie uterine o in presenza di fibromatosi. Il possibile rischio emorragico deve indirizzare l'accesso verso strutture adeguate e il monitoraggio durante la procedura.

Placentazione anomala

In caso di placenta a basso impianto (*low-lying*) o sospetto accretismo placentare pochi studi (casistiche molto limitate) sono stati pubblicati e non è chiaro quale sia il trattamento migliore.

Più è avanzata l'epoca gestazionale, più aumenta il rischio che un'anomalia di sede della placenta si associ ad accretismi. Secondo l'ACOG¹³ in caso di forte sospetto ecografico di accretismo placentare (eventualmente da rivalutare con RMN), dovrebbero essere indirizzate a strutture ospedaliere con risorse adeguate ed esperienza per gestire emorragie gravi (sala operatoria sempre disponibile, radiologia interventistica, rianimazione).

Rottura delle membrane e corioamnionite

Questa condizione, quando avviene oltre i 90 giorni e prima che sussista la possibilità di vita autonoma per il feto, impone una dettagliata consulenza sulla prognosi fetale e materna. La corioamnionite, può essere primitiva o complicare una precedente rottura delle membrane. L'induzione dell'aborto deve essere valutata e condivisa con la donna nei casi gravati da rischio elevato di sepsi materno-fetale. Le complicanze fetali a breve e lungo termine legate all'assenza/riduzione del liquido amniotico (ipoplasia polmonare, anomalie strutturali e scheletriche), devono ugualmente essere sempre valutate e condivise con la donna.

gestione del II trimestre, in condizioni di totale sicurezza clinica¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

Il numero limitato di dosi, 5 in 24 ore, ripetibile

in caso di insuccesso è ancora raccomandato da ACOG¹³ e RCOG⁵.

L'OMS nel 2022 ha raccomandato per IVG



dopo la 12^a settimana, 24 ore dopo una dose orale di mifepristone 200 mg, la somministrazione di 400 µg di misoprostolo vaginale, buccale o sublinguale ogni 3 ore da ripetere fino all'ottenimento dell'espulsione del feto². Anche FIGO nel 2023 ha raccomandato la somministrazione di misoprostolo sino ad espulsione, senza porre limiti relativi al numero di dosi. In caso di controindicazioni all'uso del mifepristone si riporta lo schema relativo all'uso del solo misoprostolo¹⁵.

In caso di morte fetale (*Fetal demise*) ≥14^a settimana di gestazione, il regime raccomandato è mifepristone 200 mg seguito da misoprostolo 400 ogni 4-6 ore, fino all'espulsione².

Prudenza e giudizio clinico sono comunque raccomandati nel decidere intervallo e numero massimo di somministrazioni, in particolare nelle pazienti con pregresse cicatrici da TC per un, seppur raro, maggior rischio di rottura d'utero.

Come per l'aborto <90 giorni di gestazione quanto riportato nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) per mifepristone e misoprostolo è difforme da quanto raccomandato a livello internazionale pertanto si trovano a dover essere estesamente utilizzati in Italia con la procedura *off-label*.

Si rimanda al *Capitolo 1* per gli approfondimenti relativi ai farmaci e all'*Appendice 2* per le modalità di somministrazione *in-label/off-label*.

Fallimento dell'induzione del travaglio abortivo

Come anticipato le principali linee guida non riportano indicazioni univoche sul massimo numero di dosi di misoprostolo da utilizzare.

Si ritiene ragionevole, in caso di mancata espulsione dopo un primo ciclo di almeno 5 dosi di misoprostolo, valutare, in relazione alle condizioni cliniche e/o psicologiche del singolo caso, la sospensione del ciclo e la programmazione di un successivo trattamento.

In tali circostanze si possono prendere in considerazione le seguenti opzioni:

- sospendere l'induzione per 12-24 ore per poi riprendere un secondo ciclo; questa è raccomandata come opzione di prima scelta; possibile somministrare una *loading-dose* di misoprostolo (800 µg vaginale), con successive dosi di 400 µg
- utilizzare un metodo meccanico per favorire la maturazione cervicale (catetere di Foley o cateteri a doppio palloncino o dilatatori osmotici)
- valutare la possibile infusione di sulprostone, in condizioni di adeguato monitoraggio⁵⁹
- effettuare un aborto chirurgico (svuotamento strumentale) se la dilatazione cervicale è adeguata in centri con adeguate competenze e risorse
- valutare il trasferimento presso struttura di II livello
- come *estrema ratio* in circostanze del tutto eccezionali può rendersi necessario il ricorso a isterotomia in centri con adeguate competenze, risorse ed esperienza.

È necessario che la donna sia di volta in volta informata e possa partecipare esprimendo il suo consenso alle diverse opzioni terapeutiche. L'eventuale modifica dell'intervallo fra le somministrazioni o la temporanea sospensione non devono essere motivati da fattori organizzativi (es. obiezione di coscienza) che devono essere preventivamente valutati e risolti senza che inficino il piano terapeutico ottimale per ogni singolo caso.

Le decisioni e le motivazioni che hanno portato alla specifica scelta devono essere chiaramente dettagliate nella documentazione clinica.

Revisione strumentale della cavità uterina post espulsione fetale

Nell'induzione farmacologica dell'aborto nel secondo trimestre, dopo l'espulsione del feto, nor-



Tabella 3.4. Regime terapeutico secondo raccomandazioni internazionali con note relative alle RCP Mifepristone-misoprostolo

Epoca gestazionale >90 giorni	Associazione mifepristone (mg)/misoprostolo(µg)		Solo misoprostolo (µg)
	Mifepristone	Misoprostolo	
IVG	200* orale	400 pv sl b [§] seguito da ulteriore somministrazione 400 pv b sl ogni 3 ore fino ad avvenuta espulsione Valutare intervallo cicli di somministrazione in relazione al singolo caso	400 pv sl b ogni 3 ore
AS	200* orale	400 pv sl b [§] seguito da ulteriore somministrazione 400 pv b sl ogni 4-6* ore fino ad avvenuta espulsione Valutare intervallo cicli di somministrazione in relazione al singolo caso	400 sl pv ogni 4-6 ore
Aborto incompleto	–		400 sl pv b ogni 3 ore
	Intervallo somministrazione raccomandato 24-48 ore <i>Intervallo minimo 12-massimo 72 ore</i>		

Legenda: Vie di somministrazione: b: buccale, pv: vaginale, sl: sublinguale

*Il mifepristone 600 mg è l'unico attualmente disponibile sul mercato nazionale e con indicazione in scheda tecnica (*in-label*). Il mifepristone 200 mg è *off-label* (Legge 94/98).

[§]Il misoprostolo nelle diverse formulazioni (400 e 200 µg) è *off-label* (Legge 94/98)

Per approfondimenti vedi *Appendice 2* e Figura 11.

malmente si verifica in breve tempo l'espulsione della placenta. La placenta deve essere correttamente esaminata per controllare se è completa.

L'esecuzione della revisione cavitaria non è indicata di *routine* come procedura obbligatoria in assenza di complicanze e con donna in condizioni cliniche stabili; in queste circostanze in caso di mancato secondamento, è ammissibile un periodo di attesa con adeguato monitoraggio delle condizioni cliniche^{1,2,5,8}.

In caso di persistente mancato secondamento² di espulsione incompleta, di sanguinamento eccessivo o di atonia uterina è indicata la revisione strumentale della cavità uterina.

Non è raccomandato l'esame istopatologico di *routine* dei tessuti ottenuti durante le procedure di aborto¹⁴⁴.

Uno studio retrospettivo su 233 donne, sottopo-

ste ad induzione di travaglio abortivo con misoprostolo, ha mostrato come il 59% delle placente venga espulso entro un'ora dall'espulsione fetale; in pazienti in condizioni emodinamiche stabili l'attesa fino a un massimo 4 ore di espulsione della placenta ha ridotto la necessità di revisione strumentale al 6% dei casi¹⁵⁹.

Una review ha suggerito nel 2008 l'importanza di ridurre le procedure chirurgiche di *routine*, in caso di secondamento completo, citando una larga casistica in cui solo in una percentuale variabile dal 2 all'11% di aborti farmacologici si sia reso necessario il ricorso alla chirurgia. Un'adeguata osservazione della placenta e, se necessario, il supporto di terapia medica per favorire l'espulsione della placenta, possono ridurre il ricorso alla evacuazione chirurgica¹⁶⁰.

Una *survey* nazionale danese¹⁶¹ ha riportato una percentuale di revisione post-procedura dal



16% e all'87% dei casi, con una frequenza molto diversa da un ospedale all'altro, probabilmente da correlare alla diversa esperienza e opinione personale degli operatori. Altri studi retrospettivi hanno riportato una frequenza di revisione strumentale del 40-50% dei casi^{162,163}. Un recente studio danese¹⁶⁴, su una casistica molto numerosa, ha osservato a livello nazionale una drastica riduzione negli anni di revisioni strumentali post espulsione (da un 64% nel 2006 al 26% nel 2017).

Un aborto con secondamento completo è più probabile con l'avanzare della gestazione, tenendo conto della maggior sensibilità dell'utero alle prostaglandine nelle epoche gestazionali più alte e della maggiore adesione della placenta in epoche più precoci.

In uno studio di 1002 casi di aborto tra 13 e 21 settimane farmacologicamente indotto con mifepristone e misoprostolo, l'8,1% dei casi ha richiesto una procedura chirurgica: nel 7% per rimozione di placenta ritenuta, in 2 casi per fallimento dell'induzione con i farmaci e in 2 casi si è verificata una emorragia che ha richiesto trasfusioni, in 7 casi post dimissione per residui abortivi¹⁶⁵.

3.4 Buone pratiche organizzative

I presupposti organizzativi individuati dal GdL, in relazione a quanto previsto dalle norme nazionali e dalle raccomandazioni internazionali^{1,2,9,16,19,69} che garantiscano sicurezza e accoglienza, nel rispetto delle esigenze della persona, prevedono:

1. la formazione del personale sanitario, obiettore e non obiettore, del territorio e dell'ospedale, affinché tutti siano in grado di fornire un'assistenza adeguata
2. garantire la privacy e predisporre spazi dedicati
3. facilitare l'esecuzione delle integrazioni diagnostiche ed eventuali consulenze di specialisti in relazione al singolo caso

4. offrire livello assistenziale adeguato alla complessità del caso
5. fornire sempre alla paziente una relazione scritta dettagliata sul trattamento effettuato, sulle condizioni meritevoli di rivalutazione urgente e sulle indicazioni relative alla visita di controllo
6. predisporre un materiale informativo per la paziente, redatto possibilmente in più lingue, con una descrizione chiara e sintetica della procedura terapeutica e soprattutto dei sintomi con essa correlati, con il fine di permettere alla paziente di identificare le condizioni cliniche meritevoli di approfondimento ambulatoriale o in urgenza
7. inserire all'interno del materiale informativo i recapiti telefonici da contattare in caso di necessità e le informazioni sulle modalità di accesso ai centri di riferimento
8. garantire la continuità assistenziale e una reperibilità telefonica alla dimissione
9. offrire un supporto psicologico, qualora venga richiesto o se ne rilevi la necessità.

Poiché l'induzione farmacologica di travaglio abortivo non è scevra di complicanze per la donna, maggiori quanto più è avanzata l'epoca gestazionale, soprattutto in una popolazione con un alto tasso di precedenti tagli cesarei, si deve svolgere esclusivamente in strutture ospedaliere che possano far fronte ad eventuali condizioni di emergenza-urgenza.

Particolare attenzione, deve essere riservata ai casi in cui la valutazione pre-procedura metta in evidenza condizioni che determinano un maggior rischio di complicanze, come placentazione anomala o pregresse ripetute cicatrici uterine valutando, analogamente a quanto già detto per i casi di diagnosi prenatale di anomalie fetali che richiedano una consulenza complessa, l'invio ad un'altra struttura ospedaliera considerata più idonea. La proposta deve avvenire a cura della struttura



ospedaliera a cui la donna si è rivolta, che deve farsi carico dell'eventuale trasferimento.

La gestione clinica dell'aborto farmacologico nel secondo trimestre è quindi esclusivamente ospedaliera e impone una sorveglianza sanitaria dall'inizio alla conclusione della procedura e nelle ore immediatamente successive. Prevede quindi un ricovero che solitamente richiede più di un giorno in un ambiente riservato, che consenta adeguato monitoraggio fino all'avvenuta espulsione del feto e degli annessi fetali.

In caso di aborto IVG, la Legge 194 non esoneri chi ha avanzato "obiezione di coscienza", ai sensi dell'art.9, dall'assistenza antecedente e conseguente la procedura, ma solo dalle "attività specificamente e necessariamente dirette a determinare l'interruzione della gravidanza". Pertanto tutto il personale sanitario deve essere formato e preparato a fornire assistenza e supporto alla paziente che affronta tale procedura terapeutica.

3.5 Controllo post-procedura

Il controllo post procedura può avvenire in regime di programmazione o urgenza.

Il controllo **programmato** deve sempre essere offerto alla paziente, riportandolo nella documentazione in dimissione, con il fine di valutare:

- il decorso clinico
- la ripresa del ciclo mestruale
- lo stato psicologico
- l'esito dell'eventuale esame istologico feto-placentare
- il *counselling* riproduttivo in caso di aborto del secondo trimestre e/o documentata patologia fetale
- il colloquio sulla contraccezione.

Il controllo post-procedura programmato è fondamentale per restituire alla donna, a distan-

za dall'evento, tutte le informazioni ottenute dalle complesse analisi eseguite.

Il **controllo urgente** può essere richiesto in qualsiasi momento da una paziente che presenti una complicanza. Nel secondo trimestre le complicanze gravi sono molto rare e per lo più correlabili ad emorragia e infezioni, ed è pertanto raccomandato un attento monitoraggio durante e dopo la procedura, che consenta un tempestivo e appropriato intervento.

L'emorragia, definita come perdita ematica superiore a 500 cc o perdita ematica tale da imporre la necessità clinica di trasfusione e ricovero ospedaliero, è riportata dallo 0,1% allo 0,6% degli aborti chirurgici e nello 0,7% degli aborti farmacologici¹³.

Fattori di rischio sono rappresentati da età materna avanzata, storia precedente di più di un pregresso taglio cesareo.

Le eziologie riportate per l'emorragia post-aborto nel secondo trimestre sono:

- ritenzione di materiale ovulare, più frequente in caso di aborto farmacologico (6-8%) rispetto a quello chirurgico (1%)
- atonia uterina, che ha maggior probabilità di verificarsi nelle donne di età più avanzata, a settimane gestazionali superiori e in caso di pregressi tagli cesarei
- perforazione uterina o lacerazione cervicale solo in caso di revisione strumentale della cavità previa dilatazione della cervice uterina (rispettivamente 0,5 % e 3,3%)
- placentazione anomala ovvero accretismo placentare, che come noto è più frequente in donne con pregressi TC e con placenta a basso impianto, a settimane gestazionali maggiori. In quest'ultimo caso¹³ consiglia l'aborto in una struttura di II livello predisposta alla gestione delle possibili complicanze (es. trasfusioni in tempi rapidi, radiologia interventista disponibile, possibilità di isterectomia). Il trattamento con ossitocina nonostante sia spesso utilizzato,

ha scarsa efficacia per la scarsità dei recettori uterini per l'ossitocina nel secondo trimestre. ACOG raccomanda la somministrazione di metilergometrina o misoprostolo

- coagulazione intravasale disseminata (CID), costituisce una complicanza dell'emorragia, sebbene la morte fetale nel secondo trimestre possa costituire di per sé una aggiuntiva condizione di rischio per CID e richieda il monitoraggio dei test della coagulazione. In caso di perdite ematiche prolungate post aborto e di segni di laboratorio di coagulopatia da consumo, deve essere tempestivamente intrapresa adeguata terapia nelle sedi opportune.

La prevalenza di infezioni nell'aborto del secondo trimestre è riferita dallo 0,1% al 4%. Non deve essere sottovalutata la possibilità di infezione che deve essere prontamente trattata. Segni e sintomi di infezione (febbre o brividi, perdite vaginali o cervicali maleodoranti, dolore addominale o pelvico, sanguinamento vaginale prolungato o *spotting*, tensione uterina, malessere generale) si possono

presentare alcuni giorni dopo l'aborto, in relazione a ritenzione di materiale ovulare.

In caso di infezione confermata è necessario intraprendere terapia antibiotica. In caso infezioni gravi è necessaria l'ospedalizzazione e l'attivazione dei protocolli di gestione della sepsi nelle pazienti instabili.

In presenza di materiale ritenuto che si sospetta sia la causa dell'infezione è raccomandato evacuare l'utero mediante isterosuzione, in presenza di professionisti con adeguate competenze^{1,2,6,12,13}.

Consulenza contraccettiva

L'offerta contraccettiva deve essere valutata e offerta alla donna qualora non desideri o non possa affrontare nell'immediato una gravidanza, per la propria salute e/o in relazione ai tempi necessari ad eseguire eventuali ulteriori approfondimenti diagnostici relativi alle cause che hanno condotto all'aborto spontaneo o richiesto. La contraccezione, in accordo con la donna, deve essere offerta il più presto possibile nel rispetto della sua dignità e delle specifiche circostanze (vedasi *Capitolo 4*).

RIASSUMENDO

Controllo pre-procedura

- L'aborto farmacologico del II trimestre, AS o IVG, rappresenta l'opzione di prima scelta raccomandata dalle società scientifiche internazionali.
- L'accoglienza pre-procedura è il momento in cui si instaura un rapporto di fiducia reciproca donna-operatori sanitari.
- Adeguate competenze di comunicazione, gentilezza ed empatia sono requisiti necessari ad accogliere il vissuto di dolore e lutto poiché in questo periodo è maggiore la consapevolezza dell'esistenza fetale e della futura genitorialità.
- La comunicazione rappresenta un tempo di cura, migliora la *compliance* e l'adesione alla terapia.
- In caso di richiesta di IVG è necessario l'adempimento di quanto previsto dalla Legge 194/78.
- L'accoglienza pre-procedura rappresenta la fase in cui è necessario definire strategie che facilitino la possibilità e modalità di accesso all'aborto e l'eventuale riferimento alla struttura più adatta allo specifico caso, senza che questo determini criticità nella tempistica e sicurezza.

- Gli accertamenti clinici, di laboratorio e strumentali devono essere adeguati allo specifico caso.
- La donna deve essere informata durante il colloquio preliminare delle diverse opzioni terapeutiche in termini di tempi e sintomi associati, possibili rischi e controindicazioni, differenti percorsi assistenziali.
- La donna deve essere informata dell'eventuale opportunità di ulteriori accertamenti sul feto e la placenta, e comunque del destino del feto successivo all'espulsione e deve poter esprimere il suo parere. Entro 24 ore dall'espulsione deve essere raccolto il parere della donna/coppia relativo al destino del feto, facoltativo in epoca gestazionale al di sotto delle 20 settimane.
- Offrire sempre alla donna una relazione scritta relativa al trattamento eseguito, un numero telefonico di riferimento a cui rivolgersi di facile accessibilità, le indicazioni sulle condizioni che richiedano un nuovo accesso in ospedale, ed alla prescrizione del successivo controllo.
- Dopo il colloquio informativo è importante fornire documentazione scritta e dedicare del tempo per risolvere eventuali dubbi affinché la donna possa essere del tutto consapevole del percorso, esprimendo e sottoscrivendo il proprio consenso alla procedura e all'eventuale uso di farmaci non previsto in scheda tecnica e pertanto *off-label* (ai sensi della Legge 648/96 o della Legge 94/98) prima dell'inizio della stessa.
- Quanto comunicato e sottoscritto deve far parte integrante della documentazione clinica.

Procedura terapeutica

- Il trattamento farmacologico è l'opzione di prima scelta in caso di AS o IVG oltre i 90 giorni
- L'opzione di trattamento chirurgico varia in relazione all'epoca gestazionale, al quadro clinico, all'esperienza e livello assistenziale dell'ospedale in cui la donna esegue la procedura.
- La condotta di attesa non è raccomandata, ma in presenza di condizioni permettenti e condizioni cliniche stabili, su richiesta della donna, il ricovero può essere concordato e differito.
- In caso di pregressa cicatrice isterotomica e/o placentazione anomala invasiva si raccomanda stretto monitoraggio e accurata valutazione clinica durante la procedura di induzione, valutando la centralizzazione della paziente in struttura di adeguato livello assistenziale, sebbene la rottura di utero che si accompagna all'induzione dell'aborto in caso di pregressa cicatrice isterotomica è un'evenienza molto rara.

Regime terapeutico

- Il GdL propone un regime terapeutico in accordo con le più attuali raccomandazioni dell'OMS: somministrazione di mifepristone 200 mg seguito a distanza suggerita 24-48 ore (entro range 12-72 ore) da misoprostolo 400 µg ogni 3 ore sino ad espulsione. Il regime terapeutico proposto non è mandatorio. Prudenza e giudizio clinico sono raccomandati nel decidere numero massimo di somministrazioni, in relazione alle condizioni cliniche e/o psicologiche della donna, con adeguata cautela in caso di pregresse cicatrici isterotomiche. Le modifiche dell'intervallo fra le somministrazioni o la temporanea sospensione devono essere motivate e documentate in cartella, indicando tempi e condizioni per la ripresa della terapia. Non deve essere motivato da fattori organizzativi (es. obiezione di coscienza) che devono essere preventivamente valutati e risolti senza che inficino il piano terapeutico ottimale per ogni singolo caso.
- **Fallimento dell'induzione di travaglio abortivo:** Le opzioni di trattamento devono essere valutate

in relazione alle condizioni cliniche e/o psicologiche del singolo caso. Qualora dopo un primo ciclo di misoprostolo di almeno 5 dosi non si sia verificata l'espulsione è possibile: I) valutare la sospensione del farmaco e programmare il successivo ciclo; II) utilizzare un metodo meccanico per favorire la maturazione cervicale; III) valutare la possibile infusione di sulprostone, in condizioni di adeguato monitoraggio; IV) valutare il ricorso a procedure chirurgiche, in presenza di professionisti esperti con adeguate competenze e strumentazione, quali svuotamento strumentale (se la dilatazione cervicale è adeguata) o come *estrema ratio* in circostanze del tutto eccezionali, isterotomia. La decisione presa e le motivazioni che hanno portato alla scelta devono essere chiaramente dettagliate nella documentazione clinica.

In caso di mancata espulsione prendere in considerazione il trasferimento presso una struttura con adeguate competenze e risorse, umane e strumentali.

- **Revisione strumentale di cavità uterina:**

L'evacuazione chirurgica dell'utero non è attualmente raccomandata di *routine*. Dovrebbe essere intrapresa in presenza di prove cliniche e/o sintomi associati all'aborto incompleto.

È giustificata l'attesa per l'espulsione della placenta fino a un massimo di 4 ore in donne in condizioni cliniche stabili, in quanto riduce la necessità di revisione strumentale.

L'esame istopatologico di *routine* dei tessuti ottenuti durante le procedure di aborto non è raccomandato.

- **Buone pratiche organizzative:**

- Per ogni donna devono essere garantiti i presupposti organizzativi di sicurezza e accoglienza.
- In caso di patologie concomitanti è buona pratica il confronto diretto con lo specialista.
- Offrire sempre alla donna una relazione scritta relativa al trattamento eseguito, un numero telefonico di riferimento a cui rivolgersi di facile accessibilità, le indicazioni sulle condizioni che richiedano un nuovo accesso in ospedale e informazioni sul successivo controllo.
- In caso di necessità di ricorso a procedure chirurgiche valutare la possibilità di trasferimento presso strutture con adeguate risorse e competenze per la gestione del caso.
- L'aborto oltre i 90 giorni richiede l'ospedalizzazione e il ricovero per l'adeguato monitoraggio fino ad avvenuta espulsione di feto e annessi.

Controllo post-procedura

- La possibilità del controllo programmato deve essere offerta a tutte le donne e con essa la valutazione dei referti di eventuali accertamenti eseguiti e non ancora disponibili all'atto della dimissione.
- La donna deve sapere come, dove e in quale circostanza anticipare il controllo e quali sintomi, suggestivi ad esempio di infezione o emorragia, richiedano controllo immediato.
- Tutti i centri devono dotarsi di protocolli adeguati in caso di emorragia e/o infezione.
- La consulenza contraccettiva è parte integrante del processo di cura, deve essere offerta appena possibile o rivalutata con la donna se già discussa nella fase pre-procedura nel rispetto della condizione emotiva e libertà della donna.



4. TERAPIE COMPLEMENTARI

4.1 Terapia del dolore

L'induzione farmacologica dell'aborto è associata alla comparsa di dolore. È necessario trattare il dolore per migliorare l'impatto della terapia in atto in termini di vissuto e quindi di adesione al percorso e ai controlli programmati^{1,2,16,17,32,166}.

Sul dolore incide l'anamnesi personale e ostetrica, l'epoca gestazionale, eventuali patologie associate e il vissuto psico-emotivo della donna nella circostanza attuale.

L'attenzione sulla sintomatologia dolorosa secondaria al trattamento farmacologico per l'aborto è stata posta dal Consiglio Superiore di Sanità: "Studi sul dolore in caso di aborto medico hanno osservato che il dolore di maggiore intensità si verifica 2,5-4 ore dopo la somministrazione del misoprostolo e dura per almeno un'ora^{16,167}.

Se ne deduce che l'identificazione delle donne a rischio di dolore severo sulla base di fattori clinici e anamnestici, nonché la definizione di un regime analgesico adeguato, può aiutare a migliorare la cura delle donne e la gestione del dolore durante l'aborto farmacologico. A tal proposito, un recente studio italiano ha individuato alcuni fattori di rischio che si associano ad aumentato dolore in corso di trattamento per aborto farmacologico. In particolare, l'aumento dei livelli basali di ansia, la dismenorrea e l'assenza di precedenti parti vaginali sono associati a elevato dolore nelle donne sottoposte ad aborto farmacologico¹⁶⁸.

La Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) in data 6 luglio 2020 ha espresso il suo parere al Consiglio Superiore di Sanità, riportando in modo chiaro e sintetico l'utilizzo dei **Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei** come terapia del dolore. I FANS (es. ibuprofene 600 mg, diclo-

fenac, ketorolac) non solo non sono controindicati, ma sono addirittura considerati i farmaci di prima scelta, con efficacia superiore al paracetamolo¹⁶⁹. I FANS inibiscono, infatti, la sintesi di nuove PG, ma non bloccano l'azione dei recettori delle PG e non inibiscono l'azione dell'analogo delle PG somministrato per l'interruzione farmacologica della gravidanza¹⁷⁰. Dosi profilattiche ripetute di ibuprofene non si sono dimostrate più efficaci nel ridurre il dolore associato alle contrazioni uterine indotte dal misoprostolo rispetto all'assunzione al bisogno⁹⁰. In caso di allergia ai FANS è necessario considerare altre opzioni, tra cui l'associazione paracetamolo-codeina o tramadolo^{108,166}.

L'**analgesia locoregionale** (epidurale a boli intermittenti o somministrazione continua) associata all'utilizzo di FANS (ed eventualmente oppioidi in regime *rescue*) consente un adeguato controllo del dolore durante l'induzione del travaglio abortivo, in epoche gestazionali >90 giorni.

Una recente revisione sistematica della letteratura evidenzia che pochi studi di qualità sono stati condotti per verificare quale sia il trattamento migliore¹⁷¹.

4.2 Immunoprofilassi RH

In Italia viene proposta e raccomandata al momento della stesura del documento la determinazione del fattore Rh e la successiva immunoprofilassi in donne Rh negative sin dalle epoche precoci della gravidanza¹⁶.

L'ISS non raccomanda l'immunoprofilassi di *routine* al disotto dei 63 giorni, suggerendo di "valutare l'eventualità di eseguire la profilassi dell'immunizzazione anti-D solo nei casi in cui vi sia un rischio aumentato di emorragia feto-materna (ad es.



per condizioni mediche che aumentano il rischio di sanguinamento o nel caso di somministrazione di dosi multiple dei farmaci per l'IVG farmacologica) (ISS 2023). In letteratura è ancora molto dibattuto il tema relativo all'epoca gestazionale in cui iniziare la profilassi in epoche gestazionali inferiori ai 90 giorni, in assenza di pareri univoci.

Una condizione di alloimmunizzazione anti-D non diagnosticata e non trattata può portare a grave morbilità nelle gravidanze successive; le ricerche sul rischio di alloimmunizzazione Rh nelle epoche precoci di gravidanza sono in continua evoluzione.

La necessità di disporre del gruppo Rh della paziente, per eseguire la profilassi anti-D nei casi Rh negativi, nell'IVG farmacologica entro la decima settimana, si basa su evidenze limitate^{9,172}.

Entro tale epoca gestazionale il volume di sangue fetale trasmesso alla madre è poco probabile che provochi una sensibilizzazione materna^{173,174}.

I costi della profilassi, il rischio che la determinazione dell'emogruppo e fattore Rh e la somministrazione della profilassi provochino un ritardo nell'accesso all'IVG e la necessità di più accessi della donna, probabilmente sopravanzano, i benefici che la profilassi apporterebbe.

L'OMS e il NAF esprimono, nel caso di aborto con trattamento farmacologico, una raccomandazione contro la somministrazione di profilassi anti-D prima di 12 settimane^{1,2,32,174}.

Il NICE⁹ raccomanda di non offrire la profilassi in caso di aborto indotto farmacologicamente fino a 10+0. Il RCOG raccomanda l'immunoprofilassi dopo la 12 settimana⁵.

L'ACOG¹² e la SMFM¹⁷⁵ alla luce delle attuali evidenze mantengono un approccio prudentiale, per la gravità delle possibili conseguenze, sebbene si tratti di un'evenienza rara, raccomandando di prendere in considerazione la profilassi anti-D in tutte le donne Rh negative, in particolare nelle epoche gestazionali più avanzate del primo trimestre.

In relazione anche a quanto previsto in Italia^{16,17,176} il GdL raccomanda la stesura di protocolli aziendali condivisi in cui venga chiaramente esPLICITATO il tipo di condotta che si desidera seguire.

Unanime la raccomandazione da parte di tutte le società scientifiche a favore dell'offerta a tutte le pazienti Rh negative in caso di aborto in epoche successive alle 12 settimane.

4.3 Profilassi antibiotica

L'uso routinario di una profilassi antibiotica in caso di aborto farmacologico è controverso.

Le maggiori società scientifiche^{3,11,32,177} non raccomandano la profilassi antibiotica universale e l'OMS nel 2022² ha pubblicato una raccomandazione contro l'uso della profilassi antibiotica nell'aborto farmacologico.

L'ACOG, in assenza di sufficienti dati statisticamente significativi, non la raccomanda¹¹. In una revisione sistematica di 65 studi (46.000 pazienti) eterogenei per tipologia, la percentuale rilevata di infezioni diagnosticate o trattate nel corso di aborto farmacologico è stata lo 0,9%⁹⁷.

Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio è importante tenere in considerazione: il crescente aumentato rischio di antibiotico resistenza, i costi e la complessità del percorso con riduzione dell'adesione alle prescrizioni della paziente.

Pertanto ad oggi la terapia antibiotica profilattica non è raccomandata in caso di aborto indotto farmacologicamente, anche se esistono evidenze della sua capacità di diminuzione di infezioni gravi^{5,9,177}.

La profilassi antibiotica andrebbe pertanto riservata solo a donne con fattori di rischio per infezione¹⁷⁸ e alle procedure chirurgiche.

4.4 Inibizione della lattazione

È indicata per la soppressione della lattazione fi-



siologica dopo aborto oltre le 18 settimane di gestazione.

Il principio terapeutico di elezione è la cabergolina, che agisce grazie alla sua azione dopaminer-

gica attraverso la stimolazione diretta dei recettori D2 presenti sulle cellule lattotropiche ipofisarie, con un potente e prolungato effetto di inibizione della produzione di prolattina¹⁷⁹.

RIASSUMENDO

Terapia del dolore

- I FANS non interferiscono con l'attività degli analoghi delle prostaglandine esogene, possono essere prescritti e sono efficaci nel trattamento del dolore associato alla procedura.
- L'analgesia locoregionale rappresenta una valida opzione in epoche gestazionali >90 giorni.

Immunoprofilassi Rh

- In Italia le Linee di Indirizzo Ministeriali dell'agosto 2020 raccomandano l'immunoprofilassi per la prevenzione dell'alloimmunizzazione entro i 63 giorni di gestazione in caso di fattore Rh negativo, sia in caso di IVG chirurgica che farmacologica.
- Il più recente documento promulgato dall'ISS non raccomanda la profilassi Rh in caso di aborto farmacologico entro i 63 giorni di gestazione.
- L'OMS e il RCOG nel 2022 raccomandano l'immunoprofilassi in caso di fattore Rh negativo nel primo trimestre solo in caso di procedura chirurgica; ACOG e SMFM lo propongono anche in epoche gestazionali precoci.
- Il GdL ritiene buona pratica clinica l'adozione di protocolli condivisi in cui sia chiaramente esplicitata la strategia che si intende adottare in ogni singolo centro.
- Unanime la raccomandazione di tutte le società scientifiche a favore dell'immunoprofilassi a tutte le pazienti Rh negative in caso di aborto in epoche successive alle 12 settimane di gestazione.

Profilassi antibiotica

- La profilassi antibiotica non è raccomandata di *routine* in caso di aborto farmacologico.
- Dovrebbe essere riservata in caso di presenza di fattori di rischio noti di infezione e/o in casi specifici di aumentata suscettibilità alle infezioni.

Inibizione della lattazione

- È indicata per la soppressione della lattazione fisiologica dopo aborto oltre le 18 settimane di gestazione.



5. CONTRACCEZIONE POST-ABORTO

Il periodo post-aborto rappresenta per la donna un'opportunità per iniziare un uso consapevole della contraccezione, che il personale sanitario deve cogliere.

In seguito a un aborto, spontaneo o volontario, in età fertile esiste la concreta possibilità di nuove gravidanze, sebbene spesso non ci sia consapevolezza del rapido ritorno alla fertilità. L'ovulazione può verificarsi già 8-10 giorni dall'aborto, nel 50% dei casi entro le prime tre settimane e nel 75% dei casi entro sei settimane dopo l'aborto^{3,180}.

Ne deriva la necessità di utilizzare un contraccettivo sicuro il più precocemente possibile, qualora non si desideri o non sia possibile programmare in tempi brevi una gravidanza.

La consulenza contraccettiva deve essere considerata parte integrante del processo di cura. A tal fine è importante fornire adeguate informazioni al primo incontro e nelle occasioni successive in caso di IVG, senza trascurare l'importanza di uno spazio di comunicazione per offrire informazioni adeguate anche in caso di aborto spontaneo, per permettere alle donne di scegliere il metodo più appropriato e che meglio risponda alle necessità di ciascuna.

Il *counseling* è un momento fondamentale per la scelta del metodo contraccettivo, che deve rispettare l'autonomia della donna e deve comprendere una completa illustrazione dei singoli metodi, dei possibili effetti collaterali e delle relative modificazioni del profilo mestruale.

Nella proposta del metodo bisogna tener presente l'organizzazione locale, la disponibilità dei singoli metodi e il costo, tenendo presente un ventaglio di opzioni tra le quali la donna possa scegliere quella più accettabile per lei e per la coppia¹⁹¹.

Le evidenze della letteratura indicano che il *counseling* è determinante per l'aderenza al me-

todo scelto e pertanto per il successo della contraccezione^{3,9,19,181} (**Tabella 5.1 e 5.2**).

I metodi scelti devono essere resi disponibili già il giorno della dimissione o comunque appena possibile dopo la verifica dell'avvenuto aborto, non essendoci ragioni per ritardarne l'inizio, se non la libera scelta della donna^{2,182}.

È inoltre necessario che gli operatori sanitari siano adeguatamente addestrati al corretto inserimento di dispositivi contraccettivi reversibili ed a lungo termine, e che le donne ricevano indicazioni rispetto alla struttura cui rivolgersi in caso di necessità³.

La donna deve essere informata dei possibili effetti collaterali, tra cui la possibilità di sanguinamento nei primi mesi di utilizzo di qualunque contraccettivo³.

I dati di una metanalisi sull'uso di questi dispositivi dopo aborto farmacologico indicano un vantaggio in termini di continuità di utilizzo a sei mesi anche per i dispositivi inseriti dopo aborto farmacologico avvenuto tra la 9^a e la 20^a settimana¹⁸²⁻¹⁸⁵.

È auspicabile che le strutture ambulatoriali e ospedaliere che assistono le donne sottoposte a trattamento farmacologico per aborto, possano garantire l'accessibilità ai metodi a lunga durata d'azione (LARC) attraverso la loro dispensazione gratuita; si sottolinea, infatti, come l'offerta gratuita dei dispositivi comporterebbe un significativo risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale per il contenimento dei costi in termini di prevenzione di gravidanza indesiderate.

Per approfondimenti sull'impatto emotivo della terapia contraccettiva si rimanda alla **Nota 13**.

Contracezione ormonale

La contraccezione ormonale reversibile a breve durata d'azione (*Short-acting reversible contraception* - SARC) comprende la pillola estroproge-

Tabella 5.1. Schema sintetico per il *counselling* contraccettivo per la donna

	Contracezione a lunga durata (LARC)			Contracezione a breve durata (SARC)
	IUD al rame	LNG – IUS	Impianto sottocutaneo	Pillola combinata, cerotto, anello
				
Meccanismo d'azione	Non ormonale locale	Ormonale locale	Ormonale sistemico	Ormonale sistemico
Presenza di estrogeni	No	No	No	Sì
Efficacia contraccettiva	0,8	0,2	0,05	9
Frequenza di assunzione	5-10 anni	3-5 anni	3 anni	Giornaliera, settimanale o mensile
Tasso di continuità d'uso a un anno	83%	88%	83%	49-55%
Ripresa della fertilità alla sospensione	Nessun ritardo	Nessun ritardo	Nessun ritardo	Nessun ritardo
Pattern mestruale	Aumento dei flussi mestruali in durata e quantità nel 20-50% delle donne	Marcata riduzione dei flussi mestruali in quantità e durata	Marcata riduzione dei flussi mestruali ma possibili sanguinamenti prolungati	Riduzione dei flussi mestruali in quantità e durata

Mod. da Trussel 2011¹⁸⁶

Tabella 5.2. Contracezione dopo induzione farmacologica dell'aborto

	IUD al rame	LNG IUS	Impianto e POP	Estroprogestinici
Criteria di eleggibilità per inserimento post-IVG	1	1	1	1
Timing	Avvenuta espulsione	Avvenuta espulsione	Primo step (mifepristone)	Primo step (mifepristone)
Benefici	Assenza di rilascio ormonale	Riduzione perdite ematiche mestruali, riduzione dismenorrea, prevenzione e trattamento dell'iperplasia endometriale	Riduzione dismenorrea, indicato per donne con controindicazioni agli estrogeni	Riduzione perdite ematiche mestruali, riduzione dismenorrea
Rischi	Perforazione, espulsione, flussi mestruali abbondanti	Perforazione, espulsione	Sanguinamenti irregolari	TVP/TEV, trombosi arteriosa
Dopo quanto è efficace il metodo	Efficacia immediata per inserimento contestuale altrimenti dopo 7 giorni	Efficacia immediata per inserimento contestuale altrimenti dopo 7 giorni	Efficacia immediata per inizio/inserimento contestuale, altrimenti dopo 7 giorni	Efficacia immediata per inizio contestuale, altrimenti dopo 7 giorni

Mod. da WHO 2015¹⁹¹

NOTA 13. Impatto cognitivo-emotivo della terapia contraccettiva

L'uso di estroprogestinico può essere implementato contrastando credenze relative alla pericolosità dell'uso di ormoni. Esistono pregiudizi specifici legati ad alcuni contraccettivi per cui lo *spotting* eventualmente associato al loro uso può essere ritenuto elemento di disagio in alcune realtà culturali.

Talvolta inoltre le donne attivano processi cognitivi di razionalizzazione ed erronea conoscenza – “*pensavo di essere al terzo giorno...*” – che le mettono in situazione di rischio. Talvolta infine hanno false conoscenze, ad esempio “*avevo un'infezione vaginale*”, “*avevo abortito da poco*” che le fanno presumere di non poter diventare gravida⁷⁷.

Va rilevato che l'uso della contraccezione, in particolare tra le adolescenti, è talvolta non effettuato in quanto la donna ha scarsa considerazione della propria potenziale fertilità. Il corpo e la sessualità sono realtà ancora da esplorare e l'identità riproduttiva un concetto da maturare, il che induce spesso il pensiero inconsapevole “non può capitare a me”¹⁹².

Talvolta specie tra le giovani che hanno l'investimento delle energie in carriere lavorative e professionali, vi è una forma di negazione della potenzialità procreativa e quindi la gravidanza arriva inaspettata e la donna è colta di sorpresa, nell'incapacità di elaborare progetti e desideri di maternità per il futuro¹⁹³. Questo è un fenomeno sempre più diffuso, dovuto alla precarietà delle carriere di vita di donne e uomini, che fa da contraltare alla tendenza a gravidanze tardive al limite della età fertile.

stinica, pillola con solo progestinico, anello vaginale, cerotto¹⁸⁷.

La contraccezione ormonale reversibile a lunga durata d'azione (*Long-acting reversible contraception* - LARC) comprende l'impianto sottocutaneo di etonogestrel, i dispositivi intrauterini a rilascio di levonorgestrel (LNG) (IUS-LNG) a differenti dosaggi (vedasi paragrafo successivo) e le iniezioni di medrossiprogesterone acetato (MAP).

La SARC e il dispositivo sottocutaneo a base di etonogestrel possono essere utilizzati dal giorno stesso dell'assunzione del mifepristone (RU486) o del misoprostolo¹⁸⁸.

Le indicazioni dell'OMS prevedono che l'impianto possa essere inserito e rimosso da medici specialisti e non, e anche dai farmacisti¹⁸⁹.

In Italia invece l'impianto può essere inserito e rimosso esclusivamente da operatori sanitari che abbiano completato l'addestramento relativo all'uso dell'applicatore e alle tecniche di inserimento e rimozione¹⁹⁰.

Le iniezioni di Medrossi-Progesterone Acetato (MAP) sono *off-label* in Italia, e vengono utilizzate solo in situazioni particolari. È stata segnalata una lieve riduzione nell'efficacia della procedura

abortiva in caso di somministrazione di Medrossi-Progesterone Acetato Depot (DMAP) contestuale all'assunzione del mifepristone^{3,190}.

La prescrizione dei contraccettivi ormonali può essere lasciata anche al medico di fiducia.

Non sono necessari e non si raccomandano esami ematochimici prima dell'utilizzo, ma solo accurata anamnesi per identificare fattori di rischio e il rilevamento della pressione arteriosa¹⁸⁷.

Nel caso di terapia ormonale per via orale, transvaginale, transcutanea o sottocutanea è raccomandato un controllo clinico a tre mesi dall'inizio del trattamento per approfondire eventuali effetti collaterali¹⁸⁷.

Per l'impianto sottocutaneo è opportuno, inoltre, istruire le donne all'autopalpazione del dispositivo con la raccomandazione di rivolgersi al medico nel caso in cui l'impianto non sia palpabile^{194,195}.

La contraccezione intrauterina

I metodi intrauterini al rame (IUD-CU) o a rilascio prolungato di levonorgestrel (IUS-LNG) possono essere inseriti dal momento in cui si sia accertato l'avvenuto aborto, ad eccezione che in caso di riscontro di aborto settico.



Rinviare ad un secondo momento l'inserimento dello IUD/IUS può associarsi al rischio che le donne non si presentino per il posizionamento dei dispositivi^{2,196,197}. La *review* Cochrane del 2014 indica che l'inserimento di un dispositivo intrauterino contestualmente alla IVG chirurgica si associa a un minimo aumento del rischio di espulsione a fronte di un rischio significativamente ridotto di gravidanze indesiderate a sei mesi. In particolare il rischio di espulsione a sei mesi è di 15:1000 per l'inserimento programmato e di 43:1000 per quello contestuale (RR 2,9). Il rischio di gravidanza a sei mesi è di 23:1000 per l'inserimento programmato e di 9:1000 per inserimento contestuale (RR 0,63 per inserimento contestuale).

Nel 2018 l'OMS riporta che l'inserimento dei dispositivi intrauterini contestualmente all'induzione farmacologica dell'aborto si associa ad una marcata riduzione del rischio di gravidanza indesiderata a 6 mesi: 27:1000 per l'inserimento programmato contro il 3:1000 per l'inserimento contestuale, con un RR di 0,12 (grado di evidenza basso)³.

Un recente studio randomizzato controllato ha evidenziato come il posizionamento degli IUD/IUS entro 48 ore dalla somministrazione del misoprostolo sia associato ad una minore percezione del

dolore rispetto all'inserimento posticipato di 2-4 settimane¹⁹⁸.

Nel caso di inserimento di un sistema intrauterino la donna deve essere avvertita della necessità di un controllo dopo circa 30 giorni per la verifica del corretto posizionamento.

I risultati di vari studi RCT evidenziano un tasso di espulsione sovrapponibile per l'inserimento contestuale all'IVG farmacologica entro la 9° settimana, rispetto all'inserimento programmato, con un tasso di continuità di utilizzo a 6 mesi superiore con l'inserimento contestuale e nessuna differenza nell'incidenza di eventi avversi^{183,198}.

Non sono state segnalate differenze nel numero di donne che necessitano di interventi successivi per ritenzione di materiale abortivo o sanguinamento⁹. Le indicazioni dell'OMS prevedono che lo IUD possa essere inserito e rimosso da medici specialisti e non, dalle ostetriche e dagli infermieri professionali¹⁸⁹. In Italia può essere inserito e rimosso esclusivamente da un medico.

Metodi di barriera

Tutti i metodi barriera (condom femminile, maschile, diaframma) possono essere usati subito dopo il trattamento farmacologico per aborto.

RIASSUMENDO

- Offrire la contraccezione al più presto, già in fase di accoglienza quando possibile, in relazione al contesto e alle condizioni psicologiche della donna.
- Offrire e personalizzare l'offerta contraccettiva in tutti i casi in cui non sia opportuno o non si desideri avere una successiva gravidanza in tempi brevi.
- È necessario informare la donna che l'ovulazione può verificarsi già 8-10 giorni dopo un aborto.
- Garantire che l'offerta contraccettiva sia ampia e completa, valutando con la donna rischi, benefici e caratteristiche specifiche per un'adeguata personalizzazione della scelta.
- Verificare durante l'incontro post-procedura che la donna sia informata e possa attuare la propria scelta contraccettiva, se non avvenuto in precedenti occasioni.
- Gli operatori sanitari devono fornire adeguate informazioni alla donna sulla possibilità di offerta con-

traccettiva post-aborto e devono essere formati al corretto utilizzo dei metodi contraccettivi reversibili a lungo termine.

- Si raccomanda che i medici che assistono le donne con AS o richiesta di IVG abbiano le competenze per l'inserimento, la gestione e la rimozione dei metodi LARC.
- Il metodo contraccettivo preferito dalla donna deve essere valutato in base alla sua accessibilità (clinica ed economica) e disponibilità nel minor tempo possibile.
- Prevedere un controllo post-contraccezione nel percorso assistenziale per consentire continuità di cura.
- Il controllo deve essere previsto nei tempi adeguati al metodo utilizzato.



APPENDICE 1 - L'ABORTO IN ITALIA

Le dimensioni del fenomeno dell'aborto spontaneo

L'aborto spontaneo è un evento abbastanza frequente. In una recente revisione di studi effettuati in Europa e Nord America l'incidenza è di circa il 15% delle gravidanze clinicamente riconosciute²⁰⁰. Se si considerano anche le gravidanze interrotte precocemente e che possono venire scambiate con irregolarità mestruali, alcune stime si assestano attorno al 30-40%, quindi circa un terzo delle gravidanze totali termina in un aborto spontaneo²⁰¹.

Esistono pochi registri nazionali sull'aborto spontaneo. In Italia, la registrazione è iniziata nel 1956, coordinata dall'Istat. Tuttavia, gli studi sull'epidemiologia dell'aborto spontaneo sono stati difficili fino alla legalizzazione dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (Legge 22 maggio, 1978) perché era impossibile distinguere tra i casi di aborto spontaneo e quelli di aborto volontario (allora illegali) dichiarati come spontanei.

Fino al 1978 venivano registrati in Italia più di 100mila aborti spontanei l'anno. Subito dopo l'approvazione della Legge 194 il numero è sceso a circa 50mila. Probabilmente molti degli aborti registrati come spontanei erano interruzioni della gravidanza volontarie e illegali, per cui si ricorreva all'ospedale quando si verificava una complicanza e in questa circostanza l'aborto veniva dichiarato come spontaneo (**Tabella A1.1**)²⁰²⁻²⁰⁵.

Dal 1979 l'ISTAT ha potuto separare i due fenomeni e ha avviato due raccolte dati distinte: sugli aborti spontanei e sulle interruzioni volontarie della gravidanza. Secondo le indicazioni fornite ai servizi, attualmente sugli aborti spontanei si rilevano solo i casi per i quali si sia reso necessario il ricovero in istituti di cura sia pubblici che privati. Gli

aborti spontanei non soggetti a ricovero, quali ad esempio gli aborti che si risolvono senza intervento del medico, non vengono pertanto rilevati. L'indagine è condotta con cadenza annuale e raccoglie informazioni riferite ad ogni singolo evento.

Si rimanda alla **Tabella A1.1** per approfondimento sull'andamento dell'evento negli anni.

Nel 2022 sono stati registrati 43.018 aborti spontanei dall'ISTAT, con un tasso di abortività spontanea pari a 3,6 aborti su 1000 donne di età 15-49 anni e un rapporto di abortività spontanea pari a 103,3 aborti rispetto a 1000 nati vivi²⁰⁴. Il rischio di avere un aborto spontaneo rispetto ad un nato vivo è abbastanza alto tra le giovanissime; diminuisce tra le donne di 20-29 anni e ricomincia ad aumentare a partire dai 30 anni, diventando molto elevato dai 40 anni (**Figura A1.1**). Gli aborti spontanei si verificano principalmente entro le prime 8 settimane di gestazione (38,0%) e tra la 9⁺⁰ e 10⁺⁹ settimana (36,3%) (**Figura A1.2**). Per quanto

Tabella A1.1. Numero di aborti spontanei e rapporto di abortività spontanea, Italia 1956-1990

Anno	N. aborti spontanei	Rapporto x 1000 nati vivi
1956	118.899	134,5
1960	145.481	157,6
1970	144.074	157,0
1975	114.996	136,6
1977	100.489	132,7
1980	52.864	97,6
1981	56.889	110,3
1983	58.036	115,5
1985	56.730	118,6
1987	55.581	122,7
1990	56.902	117,5

Fonte: dati ISTAT, vari anni

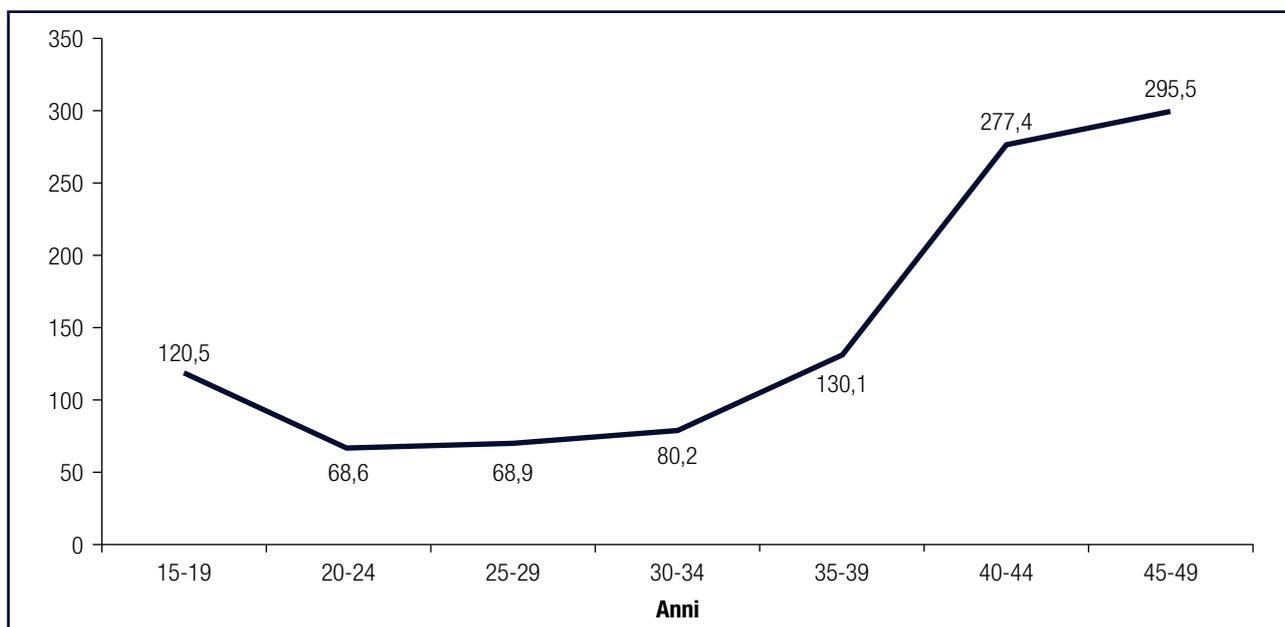


Figura A1.1. Rapporto di abortività spontanea, Italia 2022. Fonte: ISTAT

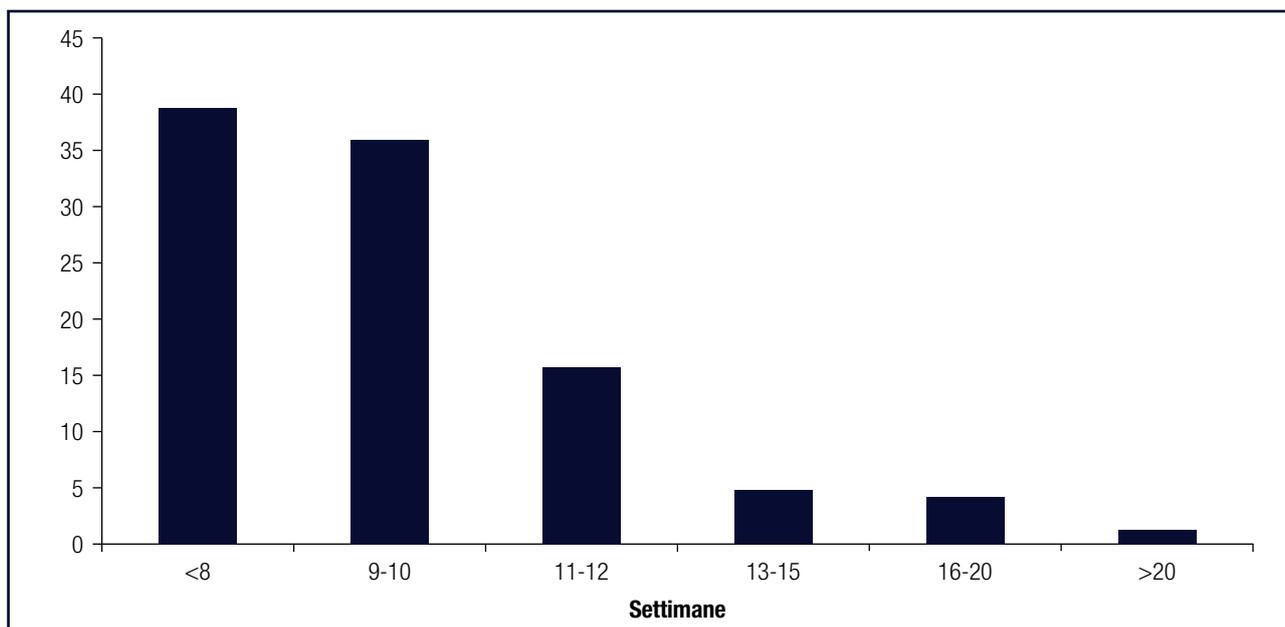


Figura A1.2. Distribuzione percentuale degli aborti spontanei per settimana di gestazione, Italia 2022. Fonte: ISTAT

riguarda il tipo di intervento adoperato per completare l'aborto spontaneo, il raschiamento risulta la tecnica più frequente (38,7% dei casi), seguito da isterosuzione (28,7%). Il 24,3% è ascritto ad "altro metodo" (**Figura A1.3**) che include l'utilizzo

di farmaci (aborto farmacologico), ma purtroppo senza possibilità di differenziare quali metodi sono racchiusi in questa voce. L'utilizzo di quest'ultimo metodo è aumentato notevolmente negli ultimi anni (nel 2020 era pari al 15,3%).

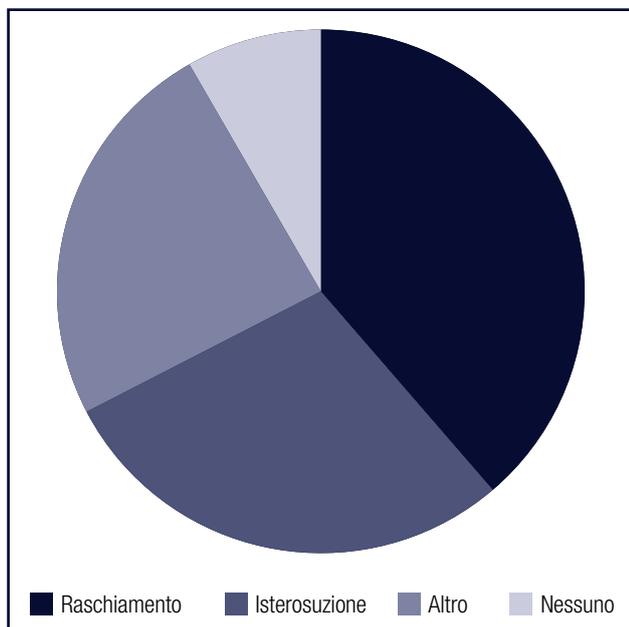


Figura A1.3. Tipo di intervento per completare l'aborto spontaneo, Italia 2022. Fonte: ISTAT

Le dimensioni del fenomeno dell'IVG

La legge che regola l'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) in Italia fu approvata dal Parlamento Italiano il 22 maggio 1978 (Legge 194/78) dopo tutta una serie di iniziative popolari e proposte di legge. Fino a quella data l'interruzione volontaria di gravidanza era considerata reato dal codice penale italiano, che lo puniva con la reclusione da due a cinque anni, assegnati sia all'esecutore dell'aborto che alla donna stessa e addirittura fino al 1971 il codice penale Rocco recitava nell'articolo 553 che il "reato di propaganda anticoncezionale era punito fino ad un anno di reclusione". L'obiettivo principale della legge era quello di sanare il problema dell'aborto clandestino che in quegli anni era molto comune e associato a diverse decine di donne morte ogni anno in Italia^{202,206}.

I dati relativi all'IVG vengono raccolti dall'Istat e dal Sistema di sorveglianza sull'IVG che coinvolge l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il Ministero della Salute, l'Istat e le Regioni e Province Autonome. Il

Ministro della Salute ogni anno presenta in Parlamento una relazione sullo stato di attuazione della legge sulla base dei dati raccolti da questi enti. Tali dati sono disponibili per la consultazione sul sito del Ministero della Salute. Nei primi anni dal 1978 si è osservato un aumento del fenomeno, probabilmente dovuto all'emersione della clandestinità, con il picco massimo raggiunto nel 1982 con 234.801 IVG all'anno e un tasso di abortività pari a 17,2 IVG per 1000 donne di età 15-49 anni e un rapporto di abortività di 38,0 su 100 nati. Successivamente il fenomeno si è ridotto, raggiungendo nel 2021 63.653 IVG, un tasso di 5,3 per 1000 e un rapporto di 15,9 per 100 (**Figura A1.4**)⁹¹. A partire dagli anni '90 si è inoltre osservato un aumento del numero di IVG da parte delle donne straniere, in parte dovuto al crescere del fenomeno dell'immigrazione in Italia e in parte al loro maggiore ricorso all'IVG rispetto alle donne italiane, 2-4 volte nel 2020. Le IVG su donne straniere a partire dal 2005 rappresentano un terzo di tutte le IVG effettuate in Italia, anche se negli ultimi anni si è osservata una diminuzione (**Figura A1.5**).

La quasi totalità delle IVG viene effettuata in ospedale, anche se per la prima volta nel 2021 una piccola percentuale di interventi è stata effettuata in ambulatori e consultori familiari (4,4%), in seguito al cambio delle Linee di indirizzo del Ministero della Salute sulle IVG con mifepristone e prostaglandine¹⁶. Nel 2021 il 61,7% delle IVG è stato effettuato entro l'ottava settimana di gestazione (percentuale in forte aumento negli ultimi anni) e il 6,7% dopo la dodicesima settimana.

L'introduzione dell'uso combinato del mifepristone (RU486) e misoprostolo (aborto farmacologico) è iniziato in Italia nel 2005, seguendo quello che già avveniva da diversi anni in altri Paesi e come raccomandato nelle linee guida elaborate dall'OMS¹⁻⁴ e da altre Agenzie internazionali. Tuttavia, fino al 2009, il mifepristone non era in com-

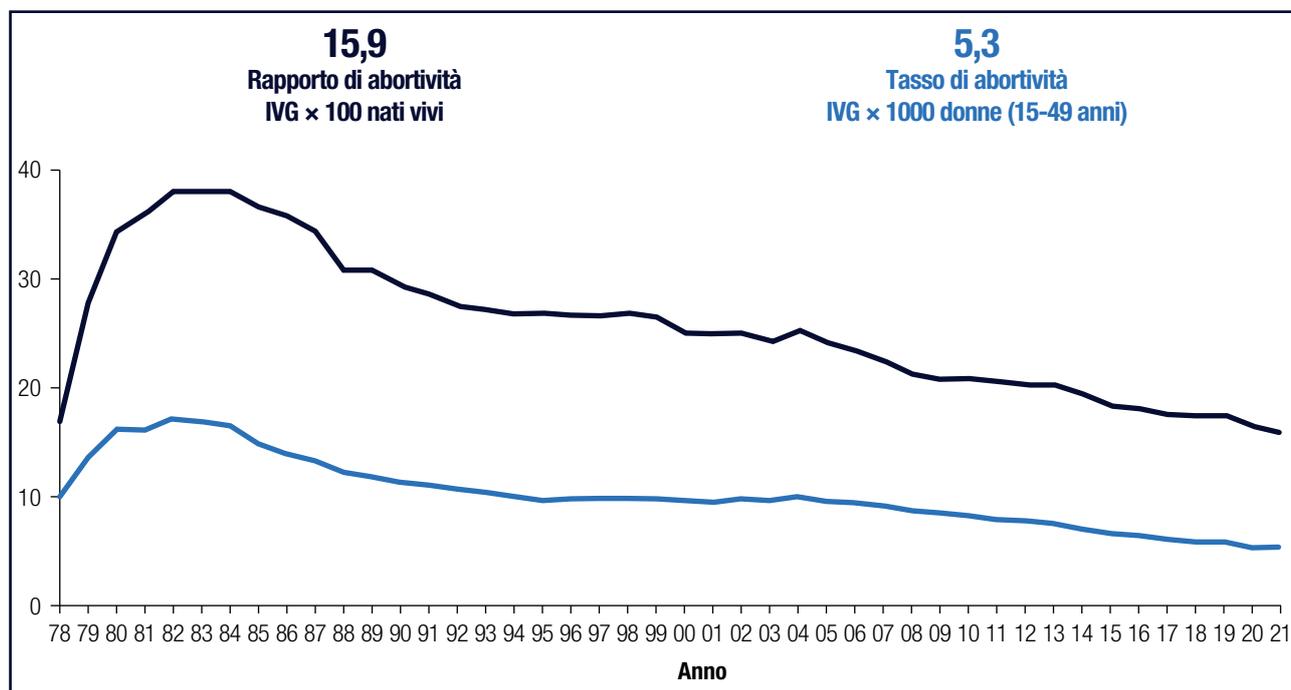


Figura A1.4. Tasso e rapporto di IVG, 1980-2021. Fonte: Ministero della Salute, 2023

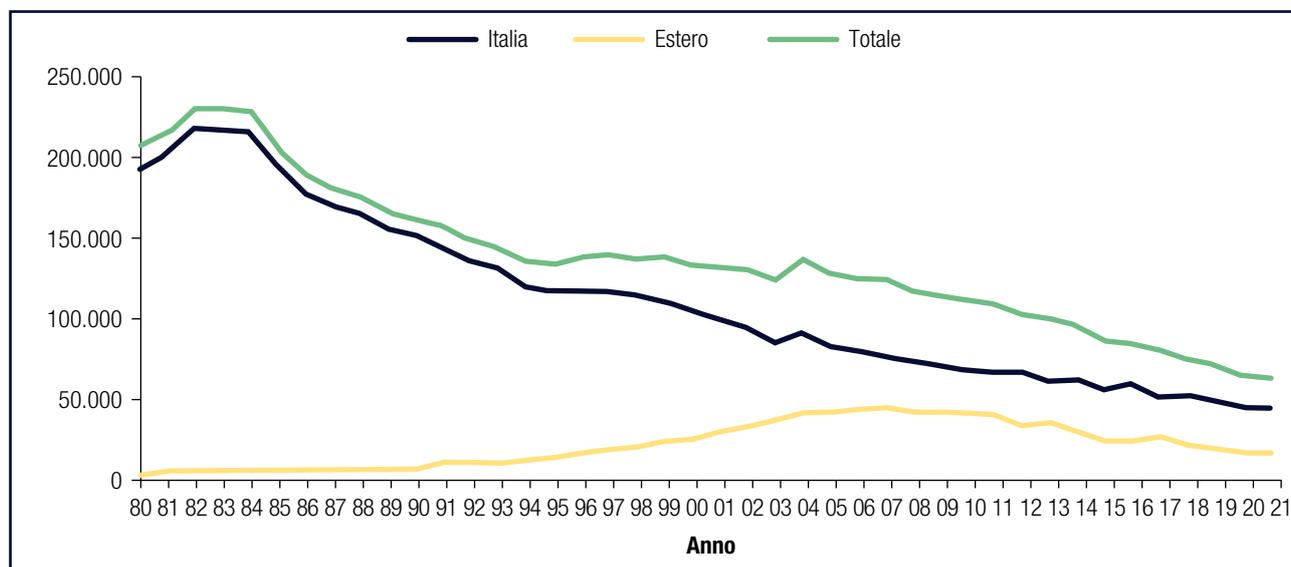


Figura A1.5. Numero di IVG per paese di nascita, 1980-2021. Elaborazioni su dati ISTAT.

mercio in Italia ed era quindi necessario, per poterlo utilizzare, l'acquisto dall'estero da parte delle Strutture Sanitarie con ovvie difficoltà nella sua diffusione.

L'iter di autorizzazione in commercio in Italia del mifepristone si è concluso il 30 luglio 2009, quando

il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA espresse parere favorevole, sull'utilizzo fino a 49 giorni (7⁺ settimane di gestazione) e in regime ordinario con ricovero fino all'espulsione, al contrario di quanto avveniva in molti altri Paesi. Poiché i dati raccolti con la scheda D12/ISTAT edizioni 2010-12 non



permettevano un monitoraggio preciso di questa metodica, il Ministero della Salute decise di iniziare una specifica raccolta dati con un apposito questionario trimestrale che ha affiancato tra il 2010 e il 2011 quello del Sistema di Sorveglianza sull'IVG coordinato dall'ISS. Tutte le Regioni inviarono il dato da cui emerse che la metodica era stata usata nel 2010 in 3.836 casi (3,3% del totale delle IVG per il 2010) e in 7.432 casi nel 2011 (6,7%). Nel 2010 tutte le Regioni, tranne Abruzzo e Calabria, avevano utilizzato questa metodica e nel 2011 tutte ad eccezione delle Marche²⁰⁷.

L'aumento del ricorso a questa metodica è stato lento in Italia rispetto a molti paesi Europei. Nel 2020 anche in seguito alla necessità di contenimento dell'infezione durante la pandemia da SARS-COV-2, alle richieste pervenute da parte di alcune società scientifiche e alla dimostrata maggiore richiesta da parte dell'utenza anche via web¹⁰⁰, l'uso di questo metodo è stato esteso a 63 giorni, pari a 9 settimane compiute di età gestazionale, con la pubblicazione il 12 agosto, e successiva emanazione a tutte le Regioni, delle nuove "Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine"¹⁶. Con l'introduzione di tali linee di indirizzo inoltre non è più necessaria l'ospedalizzazione e la procedura può essere eseguita in Day Hospital o presso strutture ambulatoriali pubbliche adeguatamente attrezzate, funzionalmente collegate all'ospedale e autorizzate dalle Regioni, nonché presso i consultori familiari. Parallelamente l'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco ha emanato la Determina n. 865 "Modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne® a base di mifepristone (RU486)" che consente l'uso del medicinale, in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine, fino al 63mo giorno di età gestazionale e rimuove il vincolo che imponeva il ricorso "dal momento dell'assunzione del farmaco

fino alla verifica dell'espulsione del prodotto del concepimento".

I dati riportati dalla più recente Relazione al Parlamento del Ministro della Salute⁹¹ relativi al 2021 mostrano un totale di 28.566 interventi effettuati con mifepristone e prostaglandine nel 2021 (45,3% delle IVG) con un aumento rispetto al 2020 (20.902 interventi) e agli anni precedenti (3.836 nel 2010 e 11.134 nel 2015). A questo si aggiungono gli interventi effettuati con "Solo mifepristone" (1,9% del totale) e con "Sole Prostaglandine" (1,1%), per un totale di 48,3% di IVG effettuate con l'utilizzo di farmaci. Per la prima volta in Italia questo metodo rappresenta la tecnica più utilizzata per effettuare l'IVG seguita dall'isterosuzione (42,7% dei casi) e da un 8,0% di interventi che vengono ancora effettuati con raschiamento (**Figura A1.6**), quota che raggiunge il 24,9% in Sardegna e il 14,2% in Abruzzo. La **Figura A1.7** mostra la distribuzione percentuale delle IVG in relazione all'epoca gestazionale.

Il ricorso al mifepristone e misoprostolo insieme varia moltissimo a livello regionale, sia per quanto riguarda il numero di interventi che per il numero di strutture che lo offrono. I valori percentuali più elevati (**Figura A1.8**) si osservano nell'Italia settentrionale, in particolare in Liguria (72,5% di tutte le IVG nel 2021), in Piemonte (62,0%) e in Emilia Romagna (64,9%), ma la quota è simile anche in Basilicata e Calabria (72,0%).

Non si sono evidenziate grandi differenze sulle caratteristiche socio-demografiche delle donne che hanno fatto ricorso a questo metodo, anche se in generale sono donne meno giovani, più istruite, in maggior proporzione di cittadinanza italiana e nubili, rispetto a tutte le altre che hanno abortito con altra metodica⁹¹.

Il 97,8% delle IVG effettuate con metodo farmacologico (somministrazione di solo mifepristone, di mifepristone e prostaglandina, e di sola prostaglandina) nel 2021 non è risultato associato ad

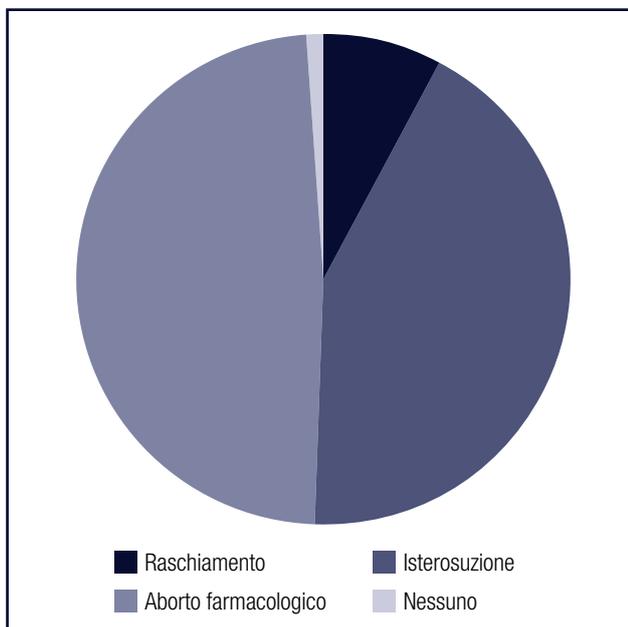


Figura A1.6. Distribuzione percentuale delle IVG per tipo di intervento, 2021. Fonte: Ministero della Salute, 2023

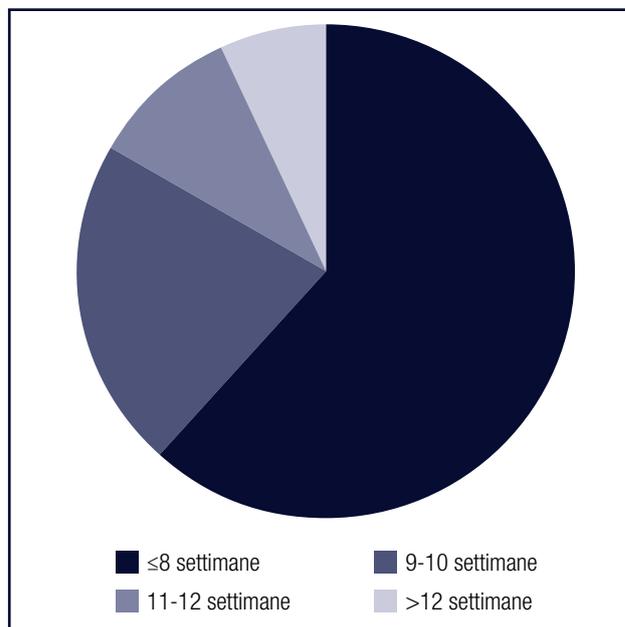


Figura A1.7. Distribuzione percentuale delle IVG per settimana gestazionale, 2021. Fonte: Ministero della Salute, 2023

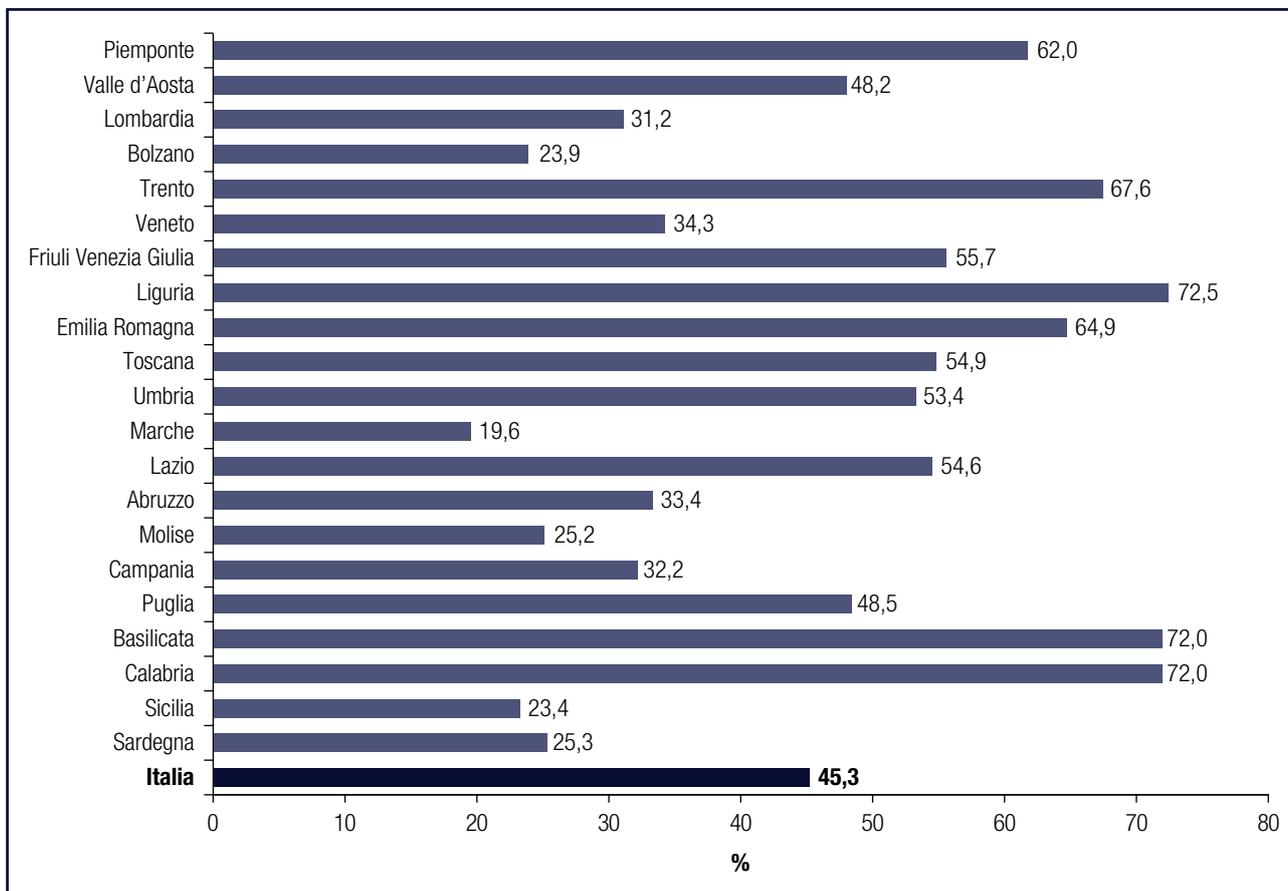


Figura A1.8. Distribuzione percentuale delle IVG con RU 486 per regione, 2021. Fonte: Ministero della Salute, 2023

Tabella A1.2. Complicanze associate alle IVG <90 giorni per metodo utilizzato – anno 2021

Complicanze	Raschiamento	Isterosuzione	Mifepristone + prostaglandina
Nessuna	98,86	99,50	97,78
Emorragia	0,71	0,20	0,29
Infezione	0,00	0,00	0,02
Mancato/incompleto aborto seguito da intervento chirurgico	0,32	0,20	1,43

alcuna complicanza (**Tabella A1.2**). In linea con i dati della letteratura internazionale il mancato o incompleto aborto seguito dalla necessità di una revisione chirurgica della cavità uterina è stato rilevato nell'1,4% dei casi. Le complicazioni emorragiche sono state pari a 0,29% e quelle infettive a 0,02% (**Tabella A1.2**).

Nel 99% dei casi di IVG chirurgiche eseguite entro 90 giorni di gestazione mediante isterosuzione, Karman e raschiamento non è stata rilevata alcuna complicanza. Il mancato o incompleto aborto seguito da intervento chirurgico è stato segnalato nello 0,3% dei casi, l'emorragia in 0,7% degli interventi eseguiti con raschiamento e in 0,2% di quelli con isterosuzione (**Tabella A1.2**)⁹¹.

Nel 2020 tutte le regioni, tranne il Molise, e con notevoli differenze regionali, hanno eseguito IVG farmacologiche anche durante l'ottava e nona settimana di gestazione nel rispetto delle nuove linee di indirizzo, tuttavia l'utilizzo in strutture extra-ospedaliere è presente attualmente solo in 3 regioni (cioè in Toscana, Emilia Romagna e Lazio) (Determina Lazio; Determina Regione Emilia-Romagna; Delibera Regione Toscana)¹⁰⁹⁻¹¹¹.

In un confronto europeo su vari aspetti delle politiche sull'aborto, elaborato nel 2021 dall'European Parliamentary Forum (EPF) e dall'International Planned Parenthood Federation (IPPF), l'Italia si colloca su un gradino medio-alto occupando il 16esimo posto su 52²⁰⁸. Il punteggio legato allo

stato giuridico dell'aborto è valutato 12 punti per l'Italia su un massimo di 15, l'accesso alla possibilità di aborto è 37 su un massimo 45 punti, mentre sull'assistenza clinica e i servizi offerti il punteggio totalizzato è solo di 14 su 30. Inferiore la nostra qualificazione rispetto all'informazione data all'utente sui servizi poiché sono stati assegnati solo 4 punti su 10. Inoltre l'Italia in questa classifica, è tra i 18 Paesi che non forniscono alle utenti, informazioni chiare e accurate sui percorsi e sulle differenti modalità di aborto (solo 4 punti su 10). Infine è tra i 26 Paesi in cui viene consentito agli operatori sanitari di negare l'assistenza sulla base delle proprie convinzioni personali (obiezione di coscienza).

La Legge 194 nel suo articolo 9 garantisce contestualmente al personale medico e ausiliario di poter essere esonerato dal servizio invocando l'obiezione di coscienza, tuttavia specificando che *“L'obiezione di coscienza esonera il personale sanitario ed esercente le attività ausiliarie dal compimento delle procedure e delle attività specificamente e necessariamente dirette a determinare l'interruzione della gravidanza, e non dall'assistenza antecedente e conseguente all'intervento”*.

Sin dall'approvazione della legge, un gran numero di ginecologi e altro personale sanitario in Italia ha presentato istanza di obiezione di coscienza, limitando così la possibilità di effettuare l'IVG in diverse strutture ospedaliere.

Nel 2021 solo il 69,6% degli ospedali dotati di

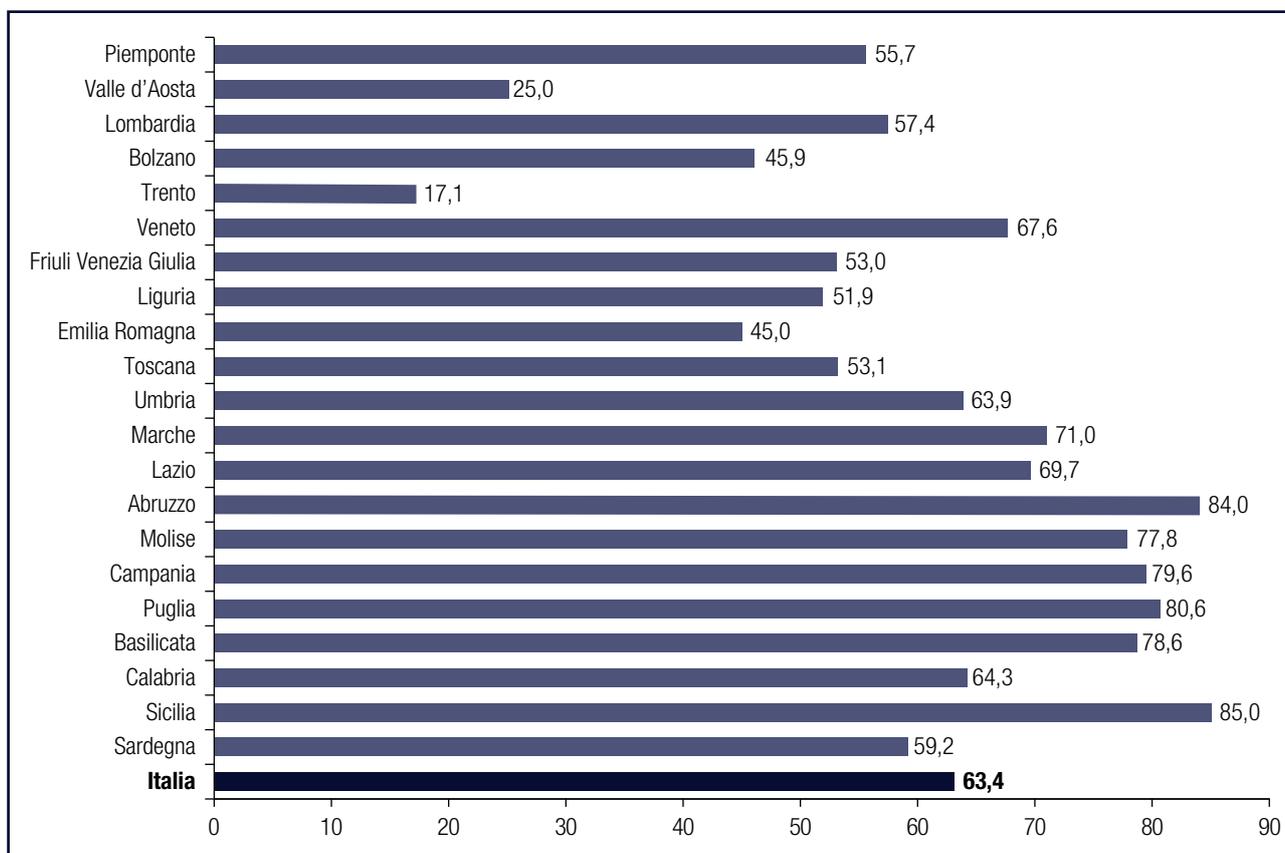


Figura A1.9. Distribuzione percentuale dei ginecologi obiettori per regione, 2020. Fonte: Ministero della Salute, 2023

un reparto di ostetricia effettuava IVG. Inoltre era obietto il 63,4% dei ginecologi, il 40,5% degli anestesisti e il 32,8% del personale non medico, con una notevole eterogeneità a livello regionale (**Figura A1.9**): dal 17% di ginecologi obiettori nella Provincia autonoma di Trento a valori oltre l'80% in Abruzzo, Puglia e Sicilia. Il fenomeno è particolarmente diffuso al Sud, ma le percentuali sono alte in tutto il Paese⁹¹. Il III comma dell'art. 9 della Legge 194 specifica che "Gli enti ospedalieri e le case di cura autorizzate sono tenuti in ogni caso ad assicurare l'espletamento delle procedure previste dall' art 7 e l'effettuazione degli interventi di interruzione della gravidanza richiesti secondo le modalità previste dagli articoli 5, 7 e 8. La regione controlla e garantisce l'attuazione anche attraverso la mobilità del personale". Nella relazione

ministeriale del 2021 risulta che il 30% degli ospedali con reparto di ostetricia/ginecologia non ha servizio IVG.

Un recente studio²⁰⁹ analizza un milione di IVG praticate tra il 2002 e il 2016, mettendo in relazione il tasso di obiezione nella provincia di residenza con il numero di IVG svolte lontano dalla provincia di residenza e con i tempi di attesa. I risultati (statisticamente significativi) fanno emergere che più è alta l'obiezione di coscienza, più le donne si devono spostare fuori provincia e fuori regione, con tempi di attesa più lunghi e costi maggiori per l'accesso all'aborto legale e sicuro. Nella **Figura A1.10** è presentata la mobilità netta in uscita dalle regioni per IVG calcolata con i dati del 2020. Questa mobilità è maggiore di quella che si riscontra per altri tipi di assistenza sanitaria. Tale relazione perma-

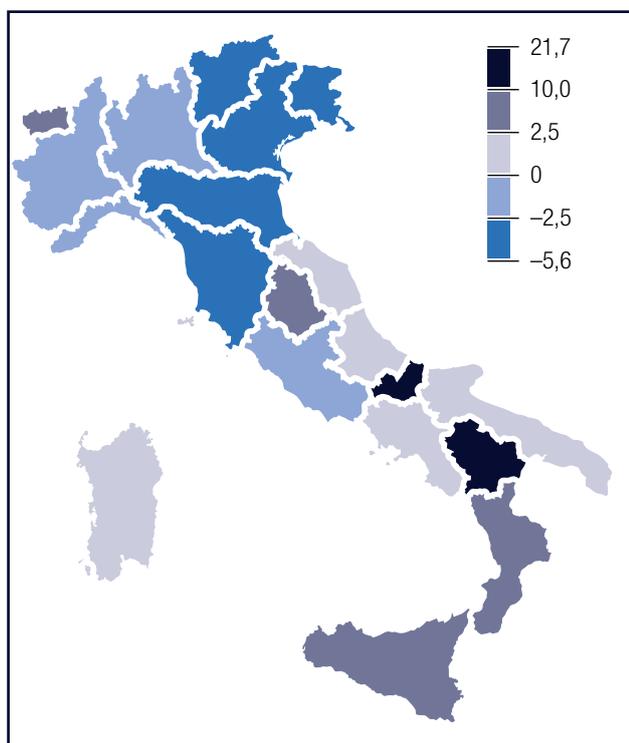


Figura A1.10. Mobilità netta per IVG (differenza tra le IVG effettuate nella regione e IVG da parte di donne residenti, in percentuale del numero di IVG effettuate nella regione) (Figura pubblicata in Economist, Daily Chart, 23/9/2022, elaborazione dati Ministero della Salute 2020, secondo Autorino et al., 2020).

ne anche considerando esclusivamente gli aborti che avvengono in una diversa regione e per di più in una provincia non confinante con quella di residenza, segnalando che la distanza percorsa per ottenere un'IVG sia spesso non trascurabile e che non possa essere spiegata semplicemente con la volontà di mantenere la riservatezza evitando l'ospedale locale. Anche analizzando i tempi di attesa, si può notare che in Emilia Romagna, dove i ginecologi obiettori sono il 45%, il 90% delle IVG viene fatta entro due settimane e solo l'1% ha tempi di attesa oltre le quattro settimane; in Sicilia, dove i medici obiettori sono l'82%, gli interventi in tempi brevi sono il 64%, quelli in tempi lunghi il 6%.

Il numero degli obiettori è calato poco negli anni

e in alcune regioni si avvicina alla totalità del personale, tanto da far ritenere che vi siano altre ragioni dietro il fenomeno oltre quelle legate alla religione e alla coscienza. In uno studio sull'implementazione della legge sull'aborto nella regione Puglia, dalle interviste condotte ai ginecologici, emerge che alcuni obiettori in realtà non sono moralmente contrari all'IVG, ma hanno optato per l'obiezione per ragioni legate all'organizzazione sanitaria nel quale lavorano e per ragioni professionali, ritenendo di avere come obiettori migliori condizioni lavorative dei non obiettori²¹⁰.

Per quanto la Legge 194 riconosca il diritto del personale sanitario ad astenersi dal praticare l'IVG per motivi di coscienza, ugualmente tutelato dovrebbe essere l'accesso per le donne all'IVG nelle strutture del servizio sanitario nazionale di tutto il territorio. Esiste anche un'inadeguata organizzazione territoriale per cui parte del personale non obiettore non partecipa ai servizi IVG, con criticità nell'accesso all'IVG sia chirurgica che farmacologica e per le IVG del secondo trimestre che favorirebbe fenomeni di emigrazione anche verso altri paesi europei. Alcuni studi documentano infatti, senza tuttavia riuscire a quantificarla con esattezza, l'esistenza di una mobilità internazionale di donne italiane che effettuano l'IVG fuori dall'Italia^{211,212}. Le nuove linee di indirizzo ministeriale sull'IVG con mifepristone e prostaglandine, ampliando la possibilità dell'uso di questo metodo e dei luoghi dove effettuare l'IVG (ambulatori e consultori), potrebbero ampliare la quota relativa di non obiettori, così come la diffusione stessa della IVG con metodi farmacologici.

Come suggerito dall'OMS nel 2022² tra le considerazioni relative all'implementazione delle linee guida: *“Non è essenziale che chi pratica l'aborto medico sia anche addestrato e competente nella procedura chirurgica”*.



APPENDICE 2 - REGOLAMENTAZIONE PER L'USO DI MIFEPRISTONE E MISOPROSTOLO IN ITALIA

L'uso del mifepristone e del misoprostolo *in-label* ovvero in base a quanto autorizzato in scheda tecnica (o Riassunto Caratteristiche Prodotto RCP), presenta delle limitazioni rispetto a quanto proposto dall'OMS e raccomandazioni internazionali per l'induzione medica dell'aborto^{28,43}.

Pertanto, tali farmaci si trovano a dover essere estesamente utilizzati in Italia in modalità *off-label* definita come impiego per indicazioni, vie di somministrazione, dosaggi e durata di assunzione diverse da quelle riportate nel RCP ovvero diverse da quelle autorizzate in scheda tecnica.

Le leggi che in Italia disciplinano l'utilizzo *off-label* dei farmaci sono la Legge 94/98 e la Legge 648/96.

La Legge 94/98 (art. 3 comma 1)²¹³, cosiddetta "Legge Di Bella", e successive modifiche e integrazioni (ss.mm.ii.) quali Legge Finanziaria 2007 art. 1 comma 796 lettera z (GU 299 del 27/12/2006), e commi 348 e 349 dell'articolo 2 della Legge Finanziaria per l'anno 2008 (Legge 244 del 24/12/2007) (GU 300 del 28/12/2007-Supplemento Ordinario n. 285), nasce come legge che consente l'uso fuori indicazione terapeutica di un farmaco solo in singoli casi, sotto diretta ed esplicita responsabilità del medico, in assenza di alternative terapeutiche.

Essa prevede:

- l'obbligo di assunzione esplicita di responsabilità da parte del medico prescrittore
- l'informazione al paziente circa l'uso del farmaco fuori indicazione terapeutica autorizzata in scheda tecnica e dei rischi che ne conseguono;
- l'acquisizione del consenso informato sottoscritto dal paziente
- la presentazione di studi clinici a supporto, almeno di fase II.

La Legge 648/96²¹⁴ recante "Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996" e ss.mm.ii. previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA, consente di erogare un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN):

- quando non esiste un'alternativa terapeutica valida per:
 - medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia
 - medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica
 - medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzataIn tutti questi casi è necessaria l'esistenza di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta
- in presenza di una alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014)²¹⁵ per medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS di AIFA vengono inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (GU) del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo



provvedimento dell'AIFA. L'autorizzazione all'uso dei farmaci ai sensi della Legge 648/96 prevede "Altre condizioni da osservare: (omissis) art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato nella GU 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa".

Anche in questo caso risulta quindi necessario acquisire il consenso informato del paziente il quale viene edotto dell'uso del farmaco fuori dalle indicazioni terapeutiche autorizzate nel RCP (*off-label*), sebbene l'uso venga comunque autorizzato dall'ente regolatore AIFA che ne dispone il rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

La determinazione AIFA del 23/09/2022²¹⁶ inserisce il medicinale mifepristone in associazione a misoprostolo, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della Legge 648/96, autorizzando l'acquisto

all'estero della formulazione al dosaggio 200 mg, per l'interruzione medica di gravidanza fino alla 63^a giornata di amenorrea, allineando la posologia per IVG entro i 63 giorni alle più recenti raccomandazioni del 2022 e 2023 dell'OMS^{1,2}. In RCP è stata inserita l'estensione dell'utilizzo del mifepristone fino ai 63 giorni in associazione con analogo prostaglandine. Non risulta aggiornato in RCP l'uso del misoprostolo per cui è da ritenersi erogabile *off-label* ai sensi Legge 648/96 per IVG da 49 a 63 giorni e per aborto spontaneo del primo trimestre.

Tra i 64-90 giorni di amenorrea l'uso di mifepristone e misoprostolo è da ritenersi *off-label* ai sensi della Legge 94/98 in caso di IVG e ai sensi della Legge 648/96 in caso di aborto spontaneo pertanto segue la normativa sopra citata. In caso di aborto spontaneo la determinazione AIFA del 08/11/2021¹⁰⁸ prevede l'uso dell'associazione dei farmaci esteso a tutto il primo trimestre. Per dosaggi e modalità di somministrazione indicati dalle determinazioni AIFA si rimanda alla **Tabella A2.1**.

Oltre i 90 giorni l'uso del mifepristone è previsto in caso di IVG, sebbene sia *off-label* (Legge 94/98)

Tabella A2.1. Sintesi determinazioni AIFA relative all'uso di mifepristone e misoprostolo ai sensi della Legge 648/96

Determina AIFA	Criteri inclusione	Criteri esclusione	Piano terapeutico	Monitoraggio clinico
<p>n. DG/410/2022-22A05541 del 29/09/2022 GU 228 del 29/09/2022</p> <p>Inserimento del medicinale mifepristone, in associazione al misoprostolo nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge n.648 del 23/12/1996 per "Interruzione medica di gravidanza intrauterina fino alla 63^a giornata di amenorrea"</p>	<ul style="list-style-type: none"> Gravidanza intrauterina in corso fino alla 63^a giornata di amenorrea 	<ul style="list-style-type: none"> gravidanza non confermata all'ecografia o test laboratorio gravidanza oltre i 63 giorni sospetta gravidanza extrauterina controindicazioni all'analogo della PG insufficienza surrenalica cronica ipersensibilità al mifepristone e/o ad uno degli eccipienti elencati in RCP asma severa non controllata dalla terapia porfiria ereditaria 	<ul style="list-style-type: none"> somministrazione di 200 mg di mifepristone <i>per os</i> seguiti a distanza di 36-48 ore da 800 µg di misoprostolo per via buccale o sublinguale o vaginale 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Follow-up</i> da 14 a 21 giorni dalla somministrazione del mifepristone per verificare la completa espulsione Il possibile insuccesso del metodo comporta il ricorso ad altro metodo per l'IVG

Tabella A2.1. (continua)

Determina AIFA	Criteri inclusione	Criteri esclusione	Piano terapeutico	Monitoraggio clinico
<p>n. 865/2020-20A04486 del 14/08/2020 GU 203 del 14/08/2020</p> <p>“Modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne a base di mifepristone (RU486)” (Modifica la Determinazione DG AIFA n. 1460 del 24 novembre 2009 e la Determinazione Uff. VEA AIFA 1241 del 2015)</p>	<p>Art.1 comma 1: consente uso mifepristone “in associazione sequenziale con un con analogo delle prostaglandine fino al 63° giorno (pari a 9 settimane) di età gestazione” comma 2: è altresì soppresso art.3 della determinazione 1460 del 24/11/2009 (ndr: Annulla il vincolo di utilizzo in regime di ricovero “fino alla verifica dell’espulsione del prodotto di concepimento”) Art. 2 “... Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o strutture ad esso assimilabili, comprese le strutture identificate dall’art.8 Legge194/78</p>	<p>–</p>	<p>–</p>	<p>–</p>
<p>n. 130003/2021-21A06659 del 08/11/2021 GU 271 del 13/11/2021</p> <p>Inserimento del medicinale mifepristone, in associazione al misoprostolo nell’elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge n.648 del 23/12/1996 per “Induzione medica dell’espulsione del materiale abortivo dopo aborto spontaneo ritenuto del I trimestre, in associazione con misoprostolo”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Donne entro la 12° settimana di gestazione con aborto spontaneo ritenuto e che mostrino una preferenza per il trattamento medico rispetto al trattamento chirurgico • Il trattamento può essere proposto in regime ambulatoriale per valori di diametro del sacco gestazionale ≤ 40 mm e valori di CRL ≤ 30 mm 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne affette da copiosa metrorraggia e con ritenzione di materiale ovarico • Donne emodinamicamente instabili o in fase di shock • Donne con sospetta gravidanza ectopica. • Donne affette da sepsi o PID • Donne portatrici di IUD • Donne portatrici di coagulopatie o che assumono anticoagulanti • Insufficienza surrenalica cronica • Asma severa non controllata dalla terapia • Porfiria ereditaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Pretrattamento: mifepristone 600 mg compresse per via orale • Dopo quarantotto ore: misoprostolo 800 microgrammi per via vaginale oppure 600 μg per via sublinguale, eventualmente ripetibile una volta dopo almeno tre ore 	<p>Controllo clinico e ecografia a 14 giorni: in accordo con la pz è possibile ripetere la somministrazione di misoprostolo qualora si evidenzia la presenza di materiale residuo in cavità uterina (spessore della rima endometriale ≥ 20 mm)</p>

se utilizzato con intervallo di tempo al di sotto delle 36 ore indicate in scheda tecnica.

Non è riportato in scheda tecnica, sebbene in apparente contraddizione con quanto previsto per



Tabella A2.1. (continua)

Determina AIFA	Criteri inclusione	Criteri esclusione	Piano terapeutico	Monitoraggio clinico
<p>n. 529/2013-13°05337 del 07/06/2013 GU 144 del 21/06/13</p> <p>Inserimento del medicinale misoprostolo, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge 648/96 per "Induzione medica dell'espulsione del materiale abortivo dopo aborto spontaneo del I trimestre"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Donne entro la 12^o settimana di gestazione con aborto spontaneo e che mostrino una preferenza per il trattamento farmacologico rispetto al trattamento chirurgico • Il trattamento può essere proposto in regime ambulatoriale per valori di diametro del sacco gestazionale ≤40 mm e valori di CRL ≤30 mm. Per valori superiori di sacco gestazionale e/o di CRL, il trattamento deve essere proposto in regime di ricovero 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne affette da copiosa metrorragia e con ritenzione di materiale ovulare • Donne emodinamicamente instabili o in fase di shock • Donne con sospetta gravidanza ectopica • Donne affette da sepsi o PID • Donne portatrici di IUD • Donne portatrici di coagulopatie o che assumono anticoagulanti <p>Se non fosse mai stata documentata la presenza del sacco gestazionale in utero con ecografia il caso non può essere trattato con misoprostolo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aborto mancato: misoprostolo 800 µg per via vaginale, o 600 µg per via sublinguale. Il trattamento può essere ripetuto massimo due volte con un intervallo di 3 ore • Aborto incompleto: misoprostolo 600 µg di singola dose orale oppure 400 µg in singola dose sublinguale 	<p><i>Follow-up</i> (salvo in caso di forti emorragie o infezioni)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aborto mancato: da 1 a 2 settimane dopo il trattamento e la completa evacuazione dell'utero va confermata dal decorso post trattamento, dall'esame clinico dell'utero, ed eventualmente con ecografia • Aborto incompleto: 2 settimane dopo il trattamento
<p>n. 1676/2015-15A09789 del 21/12/2015 GU 4 del 07/01/2016</p> <p>Inserimento del medicinale misoprostolo nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della Legge 648/96 per "Rammollimento e dilatazione della cervice uterina per indicazione ostetrica o ginecologica"</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti gravide che debbano sottoporsi ad evacuazione della cavità uterina per interruzione della gravidanza, volontaria o spontanea; • Preparazione a interventi ginecologici quali isteroscopia diagnostica od operativa. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con malformazioni cervicali; • Pazienti con intolleranza al misoprostolo; • Pazienti gravide in cui non sia stata chiaramente documentata la presenza del sacco gestazionale in utero; • Pazienti affette da iperpiressia o con sospetta endometrite. 	<ul style="list-style-type: none"> • Somministrare 400 µg per via sublinguale, 3 ore prima dell'intervento chirurgico di dilatazione cervicale e isterosuzione oppure 2 ore prima dell'intervento di isteroscopia diagnostica/operativa. La somministrazione deve avvenire solo in ambito di DH in regime di ricovero ordinario 	—

IVG, il suo uso per l'aborto spontaneo oltre i 90 giorni per cui il suo uso è da ritenersi *off-label* ai sensi della Legge 94/98.

L'uso del misoprostolo oltre i 90 giorni è sempre *off-label* ai sensi della Legge 94/98 sia in caso di AS che di IVG.

La **Tabella A2.1** è esclusivamente riferita all'uso di mifepristone e di misoprostolo ai sensi della Legge 648/96.

È esemplificativa delle integrazioni indicate dalle Determinazioni AIFA per le formulazioni commerciali di mifepristone e misoprostolo disponibili in Italia da



cui l'inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della Legge 648/96, da parte di AIFA (pur non modificando di fatto la scheda tecnica e quindi comunque da considerarsi *off-label*) consultato al momento della stesura del presente documento. Non è esaustiva di tutto quanto nelle relative Determinazioni AIFA, cui si rimanda per gli opportuni approfondimenti.

Nella **Tabella A2.2** è schematizzato l'uso dei farmaci *in-label* e *off-label*, all'atto della stesura del presente documento, in riferimento a quanto sopra riportato in relazione al contesto normativo nazionale per quanto disposto per l'utilizzo del mifepristone e misoprostolo in accordo alle raccomandazioni internazionali sulla base del RCP, Legge 648/96 e Legge 94/98 e a quanto discusso dal GdL.

In caso di prescrizione in regime ambulatoriale

Tabella A2.2. Indicazioni di prescrivibilità delle formulazioni commerciali a base di mifepristone e misoprostolo *in-label* *off-label* in Italia (verde: *in-label*; arancio e rosso: *off-label*). (Aggiornato al 24 gennaio 2024 - Revisione del 3 settembre 2024, come da errata corrige pubblicata a pag. 108)

Farmaco	Entro il 49° giorno di gestazione	Dal 50° al 63° giorno di gestazione	Dal 64° al 90° giorno di gestazione	>90 giorno di gestazione
Mifepristone*	Aborto spontaneo			
	Posologia: 600 mg per via orale <i>off-label</i> (Legge 648/96, GU n. 271 del 13/11/2021)			
	Interruzione volontaria della gravidanza			
	Posologia: 600 mg <i>in-label</i>		<i>Off-label</i> (Legge 94/98)	Posologia: 600 mg <i>in-label</i>
	Posologia: 200 mg <i>off-label</i> (Legge 648/96, GU n. 228 del 29/09/2022)		<i>Off-label</i> (Legge 94/98)	
*Mifepristone 600 mg unica formulazione disponibile in Italia. Mifepristone 200 mg in elenco tra i farmaci autorizzati per acquisto all'estero ai sensi della Legge 648/96. L'efficacia dei dosaggi è sovrapponibile.				
Misoprostolo** (400 µg e 200 µg)	Aborto spontaneo			
	In associazione a mifepristone Posologia: 800 µg per via vaginale oppure 600 µg per via sublinguale, eventualmente ripetibile dopo almeno 3 ore <i>off-label</i> (Legge 648/96, GU n. 271 del 13/11/2021)			<i>Off-label</i> (Legge 94/98)
	Solo misoprostolo Posologia: 800 µg via vaginale, oppure 600 µg via sublinguale per max due volte a distanza di 3 ore. In caso di aborto incompleto 600 µg singola dose orale, oppure 400 µg singola dose sublinguale <i>off-label</i> (Legge 648/96, GU n. 144 del 21/6/2013)			<i>Off-label</i> (Legge 94/98)
	Interruzione volontaria della gravidanza			
	Posologia: 400 µg orale*** <i>in-label</i>			
	Posologia: 800 µg <i>off-label</i> (Legge 648/96, GU n. 228 del 29/09/2022)		<i>Off-label</i> (Legge 94/98)	
**Misoprostolo: previsto ai sensi della Legge 648/96 uso alternativo della formulazione 200 µg o qualsiasi altra specialità medicinale a base di misoprostolo				
***Dopo 49 giorni di gestazione la somministrazione orale non dovrebbe essere usata e risulta comunque <i>off-label</i> .				

In-label
 Off-label Legge 648/96
 Off-label Legge 94/98

la regolamentazione spetta alle Regioni che provvedono all'inserimento nel Nomenclatore tariffario delle prestazioni specialistiche ambulatoriali.

Il trattamento con specialità medicinali registrate per altre indicazioni terapeutiche, in una strut-

tura pubblica o privata accreditata, su paziente ricoverato (anche in regime di *day hospital*) è comunque a carico del Servizio Sanitario Nazionale, essendo la tariffa di ricovero comprensiva anche del trattamento farmacologico praticato.

APPENDICE 3 - TELEMEDICINA

Secondo l'OMS si intende con telemedicina “una modalità di assistenza sanitaria in cui i soggetti che offrono il servizio e quelli che ne fruiscono sono distanti fra loro e pertanto utilizzano l'informazione elettronica e le telecomunicazioni tecnologiche a distanza”.

La interazione fra l'operatore sanitario e l'utente può aver luogo in tempo reale (*real-time medicine*), ovvero sincrono, usando strumenti come il telefono o una video chiamata, o asincrono quando una richiesta è inoltrata e la risposta è fornita in un momento successivo (*store and forward method*), per es.: email, messaggi di testo o messaggi vocali²¹⁷.

Il trattamento farmacologico dell'AS o IVG è un processo che si svolge nell'arco di alcuni giorni e non un evento circoscritto come l'aborto chirurgico.

L'OMS nel 2022 suggerisce che i vari momenti di questo processo possano essere gestiti da uno stesso o da più operatori diversi, in luoghi differenti, incluso da remoto. È possibile, per le donne che lo desiderano, gestire questi passaggi al di fuori di una struttura sanitaria (ad es. a casa), con eventuale supporto a distanza, se e quando necessario².

La “Raccomandazione 48” si esprime a favore di un approccio in telemedicina come alternativa (in parte o interamente) all'approccio di persona, per la offerta dell'aborto farmacologico².

L'aborto “telemedico” viene offerto da molti anni in contesti con accesso difficile/problematico all'aborto. Studi basati sull'esperienza di servizi di telemedicina gestiti da organizzazioni *no-profit* di operatori sanitari qualificati, *Planned Parenthood Clinic* (Iowa e Alaska), *Willow Women Clinic Vancouver* (Canada), *Tabbot Foundation Sidney* (Australia) e *Women on Web* (Europa), concludono che l'aborto farmacologico in telemedicina appare

accettabile per le donne e gli operatori con un tasso di successo e sicurezza simili a quelli riportati nell'assistenza all'aborto “di persona”²¹⁸⁻²²².

Più di recente disponiamo di evidenze sull'aborto in telemedicina che derivano dalla approvazione di Linee guida che prevedono tale modello di assistenza da parte di alcuni Governi Europei e Società Scientifiche di ostetricia e ginecologia, in risposta alle difficoltà assistenziali secondarie alla pandemia da SARS-CoV-2, con protocolli poi verificati e mantenuti nel tempo, anche dopo la fine dell'emergenza pandemica.

Le evidenze più recenti provengono dal Regno Unito, dove nel 2020 il RCOG²²³ ha proposto un protocollo per la gestione in telemedicina del *medical abortion* fino a 9 settimane e 6 giorni in risposta alle difficoltà di assistenza in persona per la pandemia da SARS-CoV-2, in cui è stata prevista per tutte le donne una consultazione da remoto (video, telefono) per la valutazione pre-aborto. La valutazione pre-procedura di persona (in ambulatorio) è stata riservata solo a casi selezionati con la consultazione da remoto in cui si sia ritenuta opportuna l'integrazione diagnostica ecografica e/o eventuali ulteriori accertamenti.

I farmaci abortivi (insieme agli antidolorifici e ai contraccettivi concordati in sede di consulenza) possono essere ritirati in farmacia o ricevuti per posta dalla donna, dopo la consultazione da remoto con il personale sanitario che resta contattabile dalla donna^{223,224}.

In uno studio pubblicato nel 2021 sono state confrontate 22.158 IVG farmacologiche eseguite da gennaio a marzo 2020 (con visita di persona ed ecografia in ambulatorio) con 29.984 IVG eseguite da aprile a giugno 2020 con il nuovo protocollo in telemedicina in Inghilterra e nel Galles.

Di queste 29.984, dopo il colloquio anamnesti-



co da remoto, più della metà (18.485 casi) hanno proseguito in telemedicina, senza nessuna visita di persona né ecografia.

Nelle 2 coorti sono stati osservati risultati sovrapponibili, in termini di efficacia e complicanze: successo 98,8 vs 98,2; eventi avversi gravi 0,02 vs 0,04. Questi risultati dipendono sicuramente anche dal fatto che il 40% delle IVG farmacologiche assistite con questo percorso ibrido di telemedicina sono state ottenute dalle donne entro la 6^o settimana di gestazione. Il tempo medio di attesa è stato di 4,2 giorni versus 10 giorni nelle donne con il modello di assistenza pre-CoVID, che prevedeva un accesso di persona in ambulatorio per anamnesi, visita ed ecografia pre-IVG²²⁵.

A gennaio 2024 è stato pubblicato su *Nature Medicine*¹²¹ un articolo relativo alla sicurezza ed efficacia dell'aborto farmacologico in telemedicina in America. Nello specifico sono stati riportati i dati del *California Home Abortion by Telehealth*, uno studio prospettico che ha analizzato gli *outcomes* di donne sottoposte a aborto farmacologico in telemedicina in tre cliniche virtuali, tra aprile 2021 e gennaio 2022. L'efficacia è stata definita come aborto completo, la sicurezza come assenza di eventi avversi gravi. Tra le 6034 pazienti nel 97,7% (intervallo di confidenza al 95% (CI)=97,2-98,1%) l'aborto è stato completo, senza successiva necessità di ulteriore trattamento. Il 99,8% (99,6-99,9%) degli casi non è stato seguito da eventi avversi gravi. Nello 0,16% dei casi è stata diagnosticata una gravidanza ectopica e l'1,3% delle pazienti ha effettuato un successivo accesso in pronto soccorso.

L'aborto farmacologico in telemedicina è stato quindi definito efficace e sicuro, in modo sovrapponibile alla gestione assistenziale non virtuale (*Effectiveness and safety of telehealth medication abortion in the USA*).

Il 18 marzo 2021 la Federazione Internazionale

di Ginecologia e Ostetricia (FIGO)²²⁶ ha pubblicato un documento, sottoscritto anche dalla SIGO, in cui:

- si afferma di considerare l'autonomia riproduttiva, compreso l'accesso a servizi di aborto sicuro, un diritto umano fondamentale e non negoziabile
- si chiede a tutti i governi di rimuovere le barriere che impediscono l'accesso a servizi di aborto sicuro e di garantire l'accesso universale all'aborto sicuro per tutte le ragazze e le donne, sia durante il COVID-19 che dopo
- si invitano le società scientifiche affiliate alla FIGO e i governi, ad implementare la telemedicina quale strumento efficace per assicurare alle donne e alle ragazze l'accesso all'aborto sicuro, sottolineando che permette di ridurre l'epoca gestazionale alla quale l'aborto è ottenuto, e affermando che i servizi di telemedicina applicata all'aborto durante l'emergenza pandemica si sono rivelati efficaci sicuri e ben accetti.

In Italia atti normativi in tema di telemedicina aprono la possibilità del ricorso di prestazioni per quanto riguarda l'aborto farmacologico. Lo stesso CSS¹⁶, ha richiamato le disposizioni emanate in corso di emergenza CoViD-19, reinserendo l'IVG tra le prestazioni sanitarie indifferibili e prevedendo nel percorso assistenziale la possibilità di un colloquio tracciabile (telefonico o diretto).

In Italia, in regione Lazio, attualmente nel trattamento farmacologico domiciliare dell'IVG entro i 49 giorni di gestazione, in alternativa alla visita di controllo ambulatoriale a distanza di 14 giorni, viene offerta la possibilità di un colloquio clinico telematico via telefono o web. Il colloquio deve essere preceduto dall'esecuzione a domicilio di test di gravidanza, con un test urinario ad bassa soglia di sensibilità, ovvero che si positivizza solo se il valore di HCG è superiore alle 1000 mUI/ml o da



un prelievo ematico per dosaggio plasmatico di β HCG^{109,138,227,230}.

In assenza di necessità di ulteriori controlli emersi durante il colloquio da remoto, la conferma di avvenuta espulsione avviene con il riscontro di negatività di un test a bassa soglia o con valori di β HCG inferiori a 1000 UI/ml 14 giorni dopo l'IVG farmacologica <7 settimane di gestazione o 21 giorni dopo l'IVG farmacologica da 8 a 9 settimane di gestazione.

Se il test è positivo o il valore delle β HCG è superiore a 1000 UI è necessario che la donna esegua una visita ed ecografia transvaginale.

Si può eseguire in telemedicina anche il colloquio tra il medico di fiducia e la donna che richiede l'IVG, in applicazione degli articoli 4 e 5 della Legge 194, per il rilascio dell'attestato o del certificato (in caso di urgenza) richiesti per accedere alle strutture sanitarie. In Italia sono già presenti alcuni gruppi di medici volontari che utilizzano la telemedicina, applicando le norme per la conservazione delle interviste e dei documenti.

La telemedicina (telefonica, in videochiamata o online) può essere utilizzata per consultazioni per qualsiasi tipo di aborto. La visita di persona è sempre raccomandata in caso di incertezza sulla data dell'ultima mestruazione e irregolarità, rischio di gravidanza ectopica, in relazione ad eventuali patologie acute e/o croniche, o se richiesta dalla donna.

Sintesi atti normativi

L'Istituto Superiore di Sanità in data 13 aprile 2020 ha pubblicato il Rapporto n.12/2020 "*Indicazioni ad interim per servizi assistenziali di telemedicina durante l'emergenza sanitaria COVID-19*" con il quale sono state fornite indicazioni operative agli operatori sanitari durante l'emergenza Covid-19 al fine di garantire una assistenza a domicilio rivolta a persone in isolamento fiduciario o in quaran-

tena, in relazione sia alla prevenzione e cura del Covid-19 sia alla continuità assistenziale eventualmente necessaria per altre patologie. Nel predetto rapporto è stata lasciata al medico la possibilità, ma anche la responsabilità, di individuare le attività diagnostiche, terapeutiche e assistenziali che potessero essere svolte a distanza, con le tecnologie disponibili.

Il medico è tenuto a scegliere, di volta in volta, la migliore combinazione tra tecnologia e organizzazione in relazione alle necessità della singola persona da assistere. (https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.+12_2020+telemedicina.pdf/387420ca-0b5d-ab65-b60d-9fa-426d2b2c7?t=1587107170414)

Il 10 ottobre 2020 l'Istituto Superiore di Sanità ha pubblicato il rapporto n.60/2020 "*Indicazioni ad interim per servizi sanitari di telemedicina in pediatria durante e oltre la pandemia COVID-19*" nel quale sono state date indicazioni di implementazione dei servizi di telemedicina per i minori. (https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+60_2020.pdf/6b4dfc13-fc37-fadd-3388-b93aef43a-15d?t=1602857089054)

In data 10 settembre 2020 è stato approvato dalla Conferenza delle Regioni il documento relativo alla "*Erogazione delle prestazioni di specialistica ambulatoriale a distanza - servizi di Telemedicina*" nel quale la telemedicina è stata indicata come prestazione sanitaria più idonea nelle situazioni di urgenza e di emergenza, perché agevola la gestione di pazienti non raggiungibili, consentendo l'erogazione di prestazioni in televisita che potranno essere applicate alle attività di assistenza territoriale, quali a titolo esemplificativo e non esaustivo i consultori familiari. (<http://www.regioni.it/newsletter/n-3914/del-24-09-2020/specialistica-ambulatoriale-a-distanza-e-telemedici->

[na-proposte-per-avviare-un-confronto-sul-tema-21657/](https://docs.italia.it/italia/piano-triennale-ict/codice-amministrazione-digitale-docs/it/v2018-09-28/index.html)

Il Codice dell'Amministrazione digitale ha equiparato la validità legale del certificato su cui è apposta la firma digitale, al certificato redatto come documento informatico. (<https://docs.italia.it/italia/piano-triennale-ict/codice-amministrazione-digitale-docs/it/v2018-09-28/index.html>)

Con nota del 30 novembre 2020 il Ministero della Salute ha fornito indicazioni per la gestione dei pazienti a domicilio al fine di mettere in sicurezza i pazienti e non affollare le strutture ospedaliere. (<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2020&codLeg=77456&parte=1%20&serie=null>)

Con le premesse normative sopracitate si è approdati all'Accordo del 17 dicembre 2020 Repertorio atto 215/CSR nella Conferenza Stato Regioni "Indicazioni nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina", con il quale si è inteso ripensare l'organizzazione del servizio sanitario nazionale nella prospettiva di utilizzare tutti gli strumenti di sanità digitale declinando i processi assistenziali attraverso l'erogazione di alcune prestazioni di telemedicina quali la televisita, il teleconsulto medico, la teleconsulenza medico-sanitaria, la teleassistenza da parte di professioni sanitarie, la telerefertazione.

Con il predetto accordo sono state delineate le modalità di accesso dei pazienti e delle pazienti alle modalità telematiche nella preventiva acquisizione del consenso informato in materia di privacy e di sicurezza. La televisita viene svolta con la responsabilità del medico assolutamente analoga alla responsabilità che lo stesso assume con la visita ordinaria. A seguito della visita il medico prescrive quanto ritenuto opportuno sia in relazione agli approfondimenti diagnostici, sia in relazione alle terapie farmacologiche, sia in ordine agli interventi chirurgici. Possono essere erogate televisite ogni qualvolta non sia necessario, in presenza, procedere con ispezione, palpazione, percussione e auscultazione. Alla televisita segue la telerefertazione che deve essere scritta e trasmessa con sistemi digitali. Deve essere garantito un adeguato sistema di archiviazione. Si richiede che il medico disponga di un software certificato e che i pazienti siano identificati attraverso un login con un proprio account.

Nelle predette indicazioni, ogni limite alla telemedicina viene affidato alla responsabilità del medico, e le uniche limitazioni espressamente evidenziate, sono inserite come pratiche sconsigliate in relazioni a patologie acute e/o croniche.

(<http://www.statoregioni.it/media/3221/p-3-csr-rep-n-215-17dic2020.pdf>)



ALLEGATO 1 - MIFEPRISTONE E MISOPROSTOLO IN CORSO DI LATTAZIONE

A) MISOPROSTOLO

Dose adulto: 400-800 µg/die

Dati farmacocinetici^{31,45,46,231}

- il picco plasmatico dopo assunzione orale è di 6-22 minuti.
- l'emivita è di soli 20-40 minuti.
- Rapporto M/P (latte/plasma): 0,05.
- La RID è trascurabile: 0,04%.

Dopo assunzione orale da parte delle puerpere il picco nel colostro si riscontra dopo 1 h (20 ng/L) ed a 5 ore dall'assunzione la concentrazione risulta <1 ng/ml.

Suggerito di verificare comparsa di vomito/diarrea nel lattante, vista la sintomatologia riscontrata nell'adulto. Questo sintomo non è però documentato nell'infanzia.

Fonti bibliografiche e/o regolatorie

a. AIFA

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000832_026488_RCP.pdf&sys=m0b1l3

RCP del misoprostolo: Allattamento Il misoprostolo viene rapidamente metabolizzato dalla madre in acido misoprostolico, che è biologicamente attivo ed escreto nel latte materno.

Misoprostolo non deve essere somministrato durante l'allattamento in quanto l'escrezione di acido misoprostolico nel latte materno può causare effetti indesiderati quali la diarrea nei lattanti.

b. FDA

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/019268s051lbl.pdf

Nursing mothers: Misoprostol is rapidly metabolized in the mother to misoprostol acid, which is biologically active and is excreted in breast milk. There are no published reports of adverse effects of misoprostol in breast-feeding infants of mothers taking misoprostol. Caution should be exercised when misoprostol is administered to a nursing woman.

c. LactMed

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501436/>

Because of the extremely low levels of misoprostol in breastmilk, amounts ingested by the infant are trivial and would not be expected to cause any adverse effects in breastfed infants. No special precautions are required.

d. E-lactancia

<https://www.e-lactancia.org/breastfeeding/misoprostol/product/>

Compatible. Safe substance and/or breastfeeding is the best option. (Omissis). It is excreted in breast milk in clinically non-significant amount^{231,232}. No reports of adverse effects of misoprostol in infants of mothers taking misoprostol have been published (omissis). Due to the tiny concentration that it reaches in breast milk after its administration and its rapid elimination, it is not necessary to wait any time to be able to breastfeed (omissis).

e. Hale 2023

L2: categoria di farmaco con pochi dati disponibili dalla letteratura, ma probabilmente compatibile.

Valutazione complessiva

- L'escrezione nel latte del misoprostolo è trascurabile e fugace.
- Di fronte alle contraddizioni riscontrate fra l'indicazione dell'AIFA e le altre fonti bibliografiche di riferimento, ancora una volta risulta determinante l'attitudine di chi fa la valutazione.
- Va infatti considerato oltre al rischio per il lattante (R), anche la perdita dei benefici (B) conseguenti all'eventuale decisione di non allattare.
- Il timore medico-legale va superato tenendo conto del rapporto complessivo R/B.

B) MIFEPRISTONE

Dose adulto: 200-1200 mg/die

Dati farmacocinetici^{233,234}

- Il picco plasmatico dopo assunzione orale è di 1-4 h.
- L'emivita è di soli 20-85 minuti.
- Rapporto M/P (latte/plasma): 0,013-0,042
- RID: 1,5%

Dopo assunzione orale da parte di donne in allattamento la concentrazione del mifepristone nel latte materno è risultata massima nelle prime 12 h (0,913 µmol/L), con calo progressivo nei successivi 7 giorni. La sicurezza d'uso in età pediatrica non è stata valutata.

Fonti bibliografiche e/o regolatorie

AIFA

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003786_038704_RCP.pdf&sys=m0b1I3

RCP: Il mifepristone è secreto nel latte materno in quantità ridotte. Di conseguenza, l'impiego del mifepristone deve essere evitato durante l'allattamento al seno.

FDA

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/019268s051lbl.pdf

Lattazione: mifepristone is present in human milk. Limited data demonstrate undetectable to low levels of the drug in human milk with the relative (weight-adjusted) infant dose 0.5% or less as compared to maternal dosing. There is no information on the effects of mifepristone (omissis) in a breastfed infant or on milk production. Refer to misoprostol labeling for lactation information with the use of misoprostol. The developmental and health benefits of breast-feeding should be considered along with any potential adverse effects on the breast-fed child (omissis).

E-lactancia

<https://www.e-lactancia.org/breastfeeding/mifepristone/product/>

Low Risk. Possibly safe. Probably compatible. Mild risk possible. Follow up recommended. The punctual use of mifepristone does not contraindicate breastfeeding²³².

When used with semi-experimental purposes due to its anti-androgenic and antiglucocorticoid properties a continuous administration and/or large doses is required.

There is no experience in connection with breastfeeding. Those pathologies in which it is often used on a continuous basis by themselves are not compatible with breastfeeding.

Hale 2023

L3: probabilmente compatibile con l'allattamento, ma categoria di farmaco con pochissimi dati disponibili sulla sicurezza in corso di allattamento.

Valutazione complessiva

- L'escrezione nel latte del mifepristone è scarsa
- I dati complessivi della letteratura sulla sicurezza d'uso sono più limitati rispetto al misoprostolo e di conseguenza le raccomandazioni reperibili sull'uso di questo farmaco in corso di allattamento risultano contraddittori. Ancora una volta risulta determinante l'attitudine di chi fa la valutazione.
- Più che i rischi per il lattante (R), va considerata la perdita dei benefici (B) conseguenti all'eventuale decisione di non allattare. Il timore medico-legale va superato tenendo conto del rapporto complessivo R/B.
- Nella donna che allatta l'uso del mifepristone è accettabile.

Dott Riccardo Davanzo
Istituto materno-infantile IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste
Presidente della Commissione Allattamento della Società Italiana di Neonatologia (Com.A.SIN)



BIBLIOGRAFIA

1. WHO (2023). Clinical practice handbook for quality abortion care. World Health Organization
2. WHO (2022). Abortion care guidelines. World Health Organization
3. WHO (2018). Medical management of abortion. World Health Organization
4. WHO (2012). Safe Abortion: technical and policy guidance for health system. World Health Organization
5. RCOG (2022). Best practice in abortion care. Making Abortion Safe, RCOG's Global Initiative to Advocate for Women's Health. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
6. RCOG (2022). Best practice in post-abortion care. Making Abortion Safe, RCOG's Globale Initiative for Advocate to Women's Health. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
7. RCOG (2022). Best practice in telemedicine for abortion care. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
8. RCOG (2011). The Care of Women Requesting Induced Abortion. Evidence-Based Clinical Guideline No. 7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
9. NICE (2019). Abortion care. NICE Guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng140
10. NICE (2019). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE Guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126>
11. ACOG (2020). Practice Bulletin No. 225: Medication Abortion Up to 70 Days of Gestation. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology*, 136(4):e31-e47. doi: 10.1097/AOG.0000000000004082
12. ACOG (2018 ad interim 2023). Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology*, 132(5), e197-e207. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002899>
13. ACOG (2013). Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics & Gynecology*, 121(6), 1394-1406. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000431056.79334.ccS0C>
14. FIGO (2023). FIGO Mifepristone & Misoprostol and Misoprostol Only Dosing Charts 2023. International Federation of Gynaecology and Obstetrics
15. FIGO (2017). FIGO Guidelines for Misoprostol Use Posted on June 29, 2017. International Federation of Gynaecology and Obstetrics
16. CSS (2020). Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine. Ministero della Salute
17. ISS (2023). Donati S., Pompili A., Corsi Decenti E., D'Aloja, P., Mandolini D., Loghi, M. Indicazioni operative per l'offerta della Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) farmacologica in Italia - Ottobre 2023
18. SIEOG (2015) Linee Guida SIEOG 2015, 30 Novembre 2015
19. Legge 22 maggio 1978, n. 194. (1978). Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza. *Gazzetta Ufficiale Del 22 Maggio 1978*, n. 140.
20. Chabbert-Buffet, N., Kolanska, K., Daraï, E. et al. (2018). Selective progesterone receptor modulators: current applications and perspectives. *Climacteric*, 21(4), 375-379. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1386650>
21. Mahajan, D. K., & London, S. N. (1997). Mifepristone (RU486): A review. *Fertility and Sterility*, 68(6), 967-976. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)00189-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)00189-1)
22. Spitz, I. M. (2005). Progesterone Receptor Antagonists and Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs). *Seminars in Reproductive Medicine*, 23(01), 3-7. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864029>
23. Tang, O. S., Gemzell-Danielsson, K., Ho, P. C. (2007). Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and



- side-effects. In *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (Vol. 99, Issue SUPPL. 2). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.09.004>
24. Kulier, R., Kapp, N., Gülmezoglu, A. M., Hofmeyr et al. (2011). Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002855.pub4>
 25. Schreiber C., Creinin, M. (2005). Mifepristone in Abortion Care. *Seminars in Reproductive Medicine*, 23(01), 82–91. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864036>
 26. Olive, D. L. (2002). Role of Progesterone Antagonists and New Selective Progesterone Receptor Modulators in Reproductive Health. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 57, S55–S63. <https://doi.org/10.1097/00006254-200211004-00001>
 27. Lièvre, M., Sitruk-Ware, R. (2009). Meta-analysis of 200 or 600 mg mifepristone in association with two prostaglandins for termination of early pregnancy. *Contraception*, 80(1), 95–100. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.01.011>
 28. RCP Mifegyne 200 mg. Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA (2021)
 29. Davey, A. (2006). Mifepristone and prostaglandin for termination of pregnancy: contraindications for use, reasons and rationale. *Contraception*, 74(1), 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.03.003>
 30. Bernard, N., Elefant, E., Carlier, P. et al. (2013). Continuation of pregnancy after first-trimester exposure to mifepristone: an observational prospective study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120(5), 568–575. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12147>
 31. Sääv, I., Fiala, C., Hämäläinen, J. M. et al. (2010). Medical abortion in lactating women – low levels of mifepristone in breast milk. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 89(5), 618–622. <https://doi.org/10.3109/00016341003721037>
 32. NAF (2024) Clinical Policy for Abortion Care. National Abortion Federation
 33. Baskett, T. F. (2003). The development of prostaglandins. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(5), 703–706. [https://doi.org/10.1016/S1521-6934\(03\)00048-8](https://doi.org/10.1016/S1521-6934(03)00048-8)
 34. Tang, Oi Shan, et al. (2003) A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. *Human Reproduction*, 18.11: 2315-2318
 35. Ziemann, M., Fong, S., Benowitz et al. (1997). Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstetrics & Gynecology*, 90(1), 88-92. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00111-7](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00111-7)
 36. Peyron, R., Aubeny, E., Targosz, V. et al. (1993). Early Termination of Pregnancy with Mifepristone (RU 486) and the Orally Active Prostaglandin Misoprostol. *New England Journal of Medicine*, 328(21), 1509–1513. <https://doi.org/10.1056/NEJM199305273282101>
 37. McKinley, C., Thong, K. J., Baird, D. T. (1993). Pregnancy: The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Human Reproduction*, 8(9), 1502–1505. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138287>
 38. Middleton, T., Schaff, E., Fielding, S. L. et al. (2005). Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period. *Contraception*, 72(5), 328–332. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2005.05.017>
 39. El-Refaey, H., Templeton, A. (1994). Early induction of abortion by a combination of oral mifepristone and misoprostol administered by the vaginal route. *Contraception*, 49(2), 111–114. [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(94\)90085-X](https://doi.org/10.1016/0010-7824(94)90085-X)
 40. Bygdeman, M. (2003). Pharmacokinetics of prostaglandins. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(5), 707–716. [https://doi.org/10.1016/S1521-6934\(03\)00043-9](https://doi.org/10.1016/S1521-6934(03)00043-9)
 41. Whitehouse K., Brant, A., Fonhus, M. S. et al. (2020). Medical regimens for abortion at 12 weeks and above: a systematic review and meta-analysis. In *Contraception: X* (Vol. 2). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.conx.2020.100037>



42. Wildschut, H., Both, M. I., Medema, S. et al. (2011). Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005216.pub2>
43. RCP Misoone, 400 microgrammi compresse. Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA (2021)
44. Aznar, J., Navarro, P. (2015). Medical abortion: Teratogenic effects of misoprostol. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 35(3), 323–324. <https://doi.org/10.3109/01443615.2014.948405>
45. Abdel-Aleem, H., Villar, J., Metin Gülmezoglu, A. et al. (2003). The pharmacokinetics of the prostaglandin E1 analogue misoprostol in plasma and colostrum after postpartum oral administration. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 108(1), 25–28. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00355-X](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00355-X)
46. Vogel, D., Burkhardt, T., Rentsch, K. et al. (2004). Misoprostol versus methylergometrine: Pharmacokinetics in human milk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(6), 2168–2173. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.008>
47. Shimizu, T., Yamashiro, Y., Yabuta, K. (1992). Prostaglandin E1, E2, and F2 alpha in human milk and plasma. *Neonatology*, 61(4), 222–225. <https://doi.org/10.1159/000243746>
48. Drugs and Lactation Database. (2022). LactMed®.
49. Swahn, M. L., Bygdeman, M. (1988). The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 95(2), 126–134. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1988.tb06840.x>
50. Shaw, K. A., Topp, N. J., Shaw, J. G. et al. (2013). Mifepristone–Misoprostol Dosing Interval and Effect on Induction Abortion Times. *Obstetrics & Gynecology*, 121(6), 1335–1347. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182932f37>
51. Henkel, A., Lerma, K., Blumenthal, P. et al. (2018). Investigation of a variable mifepristone to misoprostol interval for second trimester medical abortion. *Contraception*, 97(5), 462. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.03.022>
52. Schaff, E. A., Fielding, S. L., Westhoff, C. et al. (2000). Vaginal Misoprostol Administered 1, 2, or 3 Days After Mifepristone for Early Medical Abortion. *JAMA*, 284(15), 1948. <https://doi.org/10.1001/jama.284.15.1948>
53. Abbas, D., Chong, E., Raymond, E. G. (2015). Outpatient medical abortion is safe and effective through 70days gestation. *Contraception*, 92(3), 197–199. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.06.018>
54. Faucher, P, Haussoun, D. (2018). Interruption volontaire de grossesse médicamenteuse. Ed. Vuibert
55. Abubeker, F. A., Lavelanet, A., Rodriguez, M. I. et al. (2020). Medical termination for pregnancy in early first trimester (≤ 63 days) using combination of mifepristone and misoprostol or misoprostol alone: a systematic review. *BMC Women's Health*, 20(1), 142. <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01003-8>
56. Zhang, J., Zhou, K., Shan, D. et al. (2022). Medical methods for first trimester abortion. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2022, Issue 5). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002855.pub5>
57. Abbasalizadeh, F., Sahhaf, F., Sadeghi-Shabestari, P. et al. (2018). Comparison Between Effect of Letrozole Plus Misoprostol and Misoprostol Alone in Terminating Non-Viable First Trimester Pregnancies: A Single Blind Randomized Trial. *Journal of Family & Reproductive Health*, 12(1), 27-33
58. Allameh, Z., Goharian, M., Eslamian, M. (2020). Effect of misoprostol with and without letrozole on the induction of abortion for women with first-trimester missed abortion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 151(2), 214–218. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13326>
59. RCP Sulprostone. Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA (2022)
60. Chen, F. G., Koh, K. F., Chong, Y. S. (1998). Cardiac Arrest Associated with Sulprostone Use during Caesarean Section. *Anaesthesia and Intensive Care*, 26(3), 298–301. <https://doi.org/10.1177/0310057X9802600312>
61. Courand, P.-Y., Jenck, S., Cassar, E. et al. (2012). Síndrome de tako-tsubo probablemente asociado con la adminis-



- tración de sulprostona tras una cesárea. *Revista Española de Cardiología*, 65(8), 770–771. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.10.028>
62. Sung, C. W., Jung, J.-H., Lee, S.-H. et al. (2009). Acute myocardial infarction due to vasospasm induced by prostaglandin. *Canadian Journal of Cardiology*, 25(10), e359–e360. [https://doi.org/10.1016/S0828-282X\(09\)70724-X](https://doi.org/10.1016/S0828-282X(09)70724-X)
 63. Vital, M., Lebert, C., Reignier, J. et al. (2013). Peripartum cardiomyopathy vs. sulprostone-associated heart failure? A case report and analysis of the literature. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(6), 1423–1424. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2905-x>
 64. Ulmann, A., Silvestre, L., Chemama, L. et al. (1992). Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue: Study in 16, 369 women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 71(4), 278–283. <https://doi.org/10.3109/00016349209021052>
 65. Ministero della Salute: Emorragia post partum: come prevenirla, come curarla, Sistema nazionale per le linee guida, 2016
 66. Lemmers, M., Verschoor, M. A., Kim, B. V. et al. (2019). Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002253.pub4>
 67. Romanis, E. C., Mullock, A., Parsons, J. A. (2022). The Excessive Regulation of Early Abortion Medication in the UK: The Case for Reform. *Medical Law Review*, 30(1), 4–32. <https://doi.org/10.1093/medlaw/fwab042>
 68. Devall, A., Chu, J., Beeson, L. et al. (2021a). Mifepristone and misoprostol versus placebo and misoprostol for resolution of miscarriage in women diagnosed with missed miscarriage: the MifeMiso RCT. *Health Technology Assessment*, 25(68), 1–114. <https://doi.org/10.3310/hta25680>
 69. Legge 22 dicembre 2017, n. 219. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. (18G00006) *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.12 del 16-01-2018*
 70. AIFA (2020). Determinazione AIFA n. 865/2020 di “Modifica delle modalità di impiego del medicinale Mifegyne a base di mifepristone (RU486)”. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 203 Del 14-08-2020*. Agenzia Italiana del Farmaco
 71. Farren, J., Mitchell-Jones, N., Verbakel, J. Y. et al. (2018). The psychological impact of early pregnancy loss. *Human Reproduction Update*, 24(6), 731–749. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy025>
 72. Angelucci A., Arcidiacono C. (2022). Tra ginecologia e psicologia: le parole per dirlo: Vol. La camera blu n. 2
 73. Makoul, G. (2001). Essential elements of communication in medical encounters: the Kalamazoo consensus statement. *Academic Medicine*, 76(4), 390–393. <https://doi.org/10.1097/00001888-200104000-00021>
 74. Arcidiacono C. (1994). Identità femminile e psicoanalisi. Da donna a donna alla ricerca del sé. Franco Ageli Editore Milano
 75. APA (2008). Report of the APA mental health Taskforce
 76. Kim, T., Steinberg, J. R. (2023). Individual changes in abortion knowledge and attitudes. *Social Science & Medicine*, 320, 115722. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2023.115722>
 77. Arcidiacono C. (1983). Circostanze concomitanti i concepimenti e significati attribuiti alla maternità. Ricerca esplorativa su di un gruppo di donne che interrompono la gravidanza verso una prevenzione dell'aborto. Ed. D. Francescato, Casa Editrice Del Libro Roma, 105-120
 78. Francescato D., Arcidiacono C., Picarelli A. (1982). Aborto ripetuto: Recidive e non recidive a confronto: Vol. *Psicologia Clinica* 2
 79. Food and Drug Administration (FDA) Highlights of prescribing information, Mifeprex, Revised 01/2023
 80. Creinin M.D., Danielsson Gemzell K. (2009). Medical abortion in early pregnancy. Management of unintended and abnormal pregnancy: Comprehensive abortion care. 111-134, Wiley Online Books

81. Silver, R. M. (2017). Prevention of Rh D Alloimmunization. *Obstetrics and Gynecology*, 130(2), E57–E70. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002232>
82. Chu, J. J., Devall, A. J., Beeson, L. E. et al. (2020). Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management of missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 396(10253), 770–778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31788-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31788-8)
83. Kim, C., Barnard, S., Neilson, J. P. et al. (2017). Medical treatments for incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007223.pub4>
84. Nanda, K., Lopez, L. M., Grimes, D. A. et al. (2012). Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003518.pub3>
85. Schreiber, C. A., Chavez, V., Whittaker, P. G. et al. (2016). Treatment Decisions at the Time of Miscarriage Diagnosis. *Obstetrics & Gynecology*, 128(6), 1347–1356. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001753>
86. Schreiber, C. A., Creinin, M. D., Atrio, J. et al. (2018). Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *New England Journal of Medicine*, 378(23), 2161–2170. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715726>
87. Sonalkar, S., Koelper, N., Creinin, M. D. et al. (2020). Management of early pregnancy loss with mifepristone and misoprostol: clinical predictors of treatment success from a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(4), 551.e1–551.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.006>
88. Davis, A. R., Hendlish, S. K., Westhoff, C. et al. (2007). Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 196(1), 31.e1–31.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2006.07.053>
89. Kapp, N., Lohr, P. A. (2020). Modern methods to induce abortion: Safety, efficacy and choice. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 63, 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.11.008>
90. Raymond, E. G., Shannon, C., Weaver, M. A. et al. (2013). First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception*, 87(1), 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.06.011>
91. ISTAT (2023). Relazione del Ministero della Salute sull'attuazione della Legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e l'interruzione volontaria di gravidanza (Legge 194/78). <http://www.salute.gov.it/portale/donna/dettaglioPublicazioniDonna.jsp?lingua=italiano&id=3367>
92. Aubény, E., Peyron, R., Turpin, C. L. et al. (1995). Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol [corrected]. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies*, 40 Suppl 2, 85–91
93. Spitz, I. M., Bardin, C. W., Benton, L. et al. (1998). Early Pregnancy Termination with Mifepristone and Misoprostol in the United States. *New England Journal of Medicine*, 338(18), 1241–1247. <https://doi.org/10.1056/NEJM199804303381801>
94. Ireland, L. D., Gatter, M., Chen, A. Y. (2015). Medical Compared With Surgical Abortion for Effective Pregnancy Termination in the First Trimester. *Obstetrics & Gynecology*, 126(1), 22–28. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000910>
95. Allen, R. (2001). Curettage after mifepristone-induced abortion: frequency, timing, and indications. *Obstetrics & Gynecology*, 98(1), 101–106. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01375-8](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01375-8)
96. Fjerstad, M., Trussell, J., Sivin, I. et al. (2009). Rates of Serious Infection after Changes in Regimens for Medical Abortion. *New England Journal of Medicine*, 361(2), 145–151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809146>
97. Shannon, C., Brothers, L. P., Philip, N. M. et al. (2004). Infection after medical abortion: A review of the literature. *Contraception*, 70(3), 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.04.009>
98. Aronoff, D. M., Marrazzo, J. M. (2023). Infections caused by *Clostridium perfringens* and *Paenoclostridium sordellii* after



- unsafe abortion. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 23, Issue 2, pp. e48–e55). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00590-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00590-4)
99. Cohen, A. L., Bhatnagar, J., Reagan, S. et al. (2007). Toxic Shock Associated With *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* After Medical and Spontaneous Abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 110(5), 1027–1033. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000287291.19230.ba>
100. Brandell, K., Reynolds-Wright, J. J., Boerma, C. et al. (2022a). Medical Abortion before Confirmed Intrauterine Pregnancy: A Systematic Review. *Seminars in Reproductive Medicine*, 40(05/06), 258–263. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1760117>
101. Tai, N. Q. R., Reynolds-Wright, J. J., Cameron, S. (2023). Very early medical abortion: treatment with mifepristone and misoprostol before ultrasonographic visualisation of an intrauterine pregnancy. *BMJ Sexual & Reproductive Health*, 49(2), 97–104. <https://doi.org/10.1136/bmjshr-2022-201677>
102. Cameron, S. (2018). Recent advances in improving the effectiveness and reducing the complications of abortion. *F1000Research*, 7, 1881. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15441.1>
103. Fiala, C., Winikoff, B., Helström, L. et al. (2004). Acceptability of home-use of misoprostol in medical abortion. *Contraception*, 70(5), 387–392. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2004.06.005>
104. Hayes, J. L., Achilles, S. L., Creinin, M. D. et al. (2011). Outcomes of medical abortion through 63 days in women with twin gestations. *Contraception*, 84(5), 505–507. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.02.015>
105. Bracken, H., Dabash, R., Tsertsvadze, G. et al. (2014). A two-pill sublingual misoprostol outpatient regimen following mifepristone for medical abortion through 70 days' LMP: a prospective comparative open-label trial. *Contraception*, 89(3), 181–186. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2013.10.018>
106. Winikoff, B., Dzuba, I. G., Chong, E. et al. (2012). Extending Outpatient Medical Abortion Services Through 70 Days of Gestational Age. *Obstetrics & Gynecology*, 120(5), 1070–1076. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31826c315f>
107. Kapp, N., Eckersberger, E., Lavelanet, A. et al. (2019). Medical abortion in the late first trimester: a systematic review. *Contraception*, 99(2), 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.11.002>
108. Determinazione AIFA n 130003 “ Inserimento del medicinale mifepristone, in associazione a misoprostolo, nell'elenco dei Farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi della Legge 23 Dicembre 1996, n 648, per “Induzione medica dell'espulsione del materiale abortivo dopo aborto spontaneo ritenuto del I trimestre, in associazione con misoprostolo, Gazzetta Ufficiale n 271” (2021)
109. Regione Lazio (2020). Determinazione n.G10405 recante “Recepimento dell'Aggiornamento delle Linee di indirizzo sulla interruzione volontaria di gravidanza con mifepristone e prostaglandine”
110. Regione Emilia-Romagna (2022). Definizione di ulteriori indicazioni in merito all'esecuzione dell'IVG farmacologica in ambiente consultoriale, a completamento della disciplina di cui alla determina n.23606/2021 concernente “Aggiornamento dei profili di assistenza per le donne che richiedono l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) e applicazione delle indicazioni ministeriali del 12 agosto 2020 per l' IVG farmacologica”. Determinazione del Direttore Generale Cura Della Persona, Salute E Welfare 28 Settembre 2022
111. Regione Toscana (2020). Protocollo operativo per l'Interruzione Volontaria di Gravidanza farmacologica. Delibera n.827 Del 29-06-2020
112. Chong, E., Frye, L. J., Castle, J. et al. (2015). A prospective, non-randomized study of home use of mifepristone for medical abortion in the U.S. *Contraception*, 92(3), 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.06.026>
113. Deb, S., Subasinghe, A. K. et al. (2020). Providing medical abortion in general practice: General practitioner insights and tips for future providers. *Australian Journal of General Practice*, 49(6), 331–337. <https://doi.org/10.31128/AJGP-01-20-5198>

114. Gambir, K., Kim, C., Necastro, K. A. et al. (2020). Self-administered versus provider-administered medical abortion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013181.pub2>
115. Gaudu, S., Crost, M., Esterle, L. (2013). Results of a 4-year study on 15,447 medical abortions provided by privately practicing general practitioners and gynecologists in France. *Contraception*, 87(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.06.006>
116. Lord, J., Regan, L., Kasliwal, A. et al. (2018). Early medical abortion: best practice now lawful in Scotland and Wales but not available to women in England. *BMJ Sexual & Reproductive Health*, 44(3), 155–158. <https://doi.org/10.1136/bmjsex-2018-200134>
117. Ngo, T. D., Park, M. H., Shakur, H. et al. (2011). Comparative effectiveness, safety and acceptability of medical abortion at home and in a clinic: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 89(5), 360–370. <https://doi.org/10.2471/BLT.10.084046>
118. Murphy, D. (2018). Women in England will be allowed to take second early medical abortion pill at home. *BMJ*, k3675. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3675>
119. RCOG (2018). Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSRH), & British Association of Abortion Care Providers (BSACP). Clinical guidelines for early medical abortion at home-England. <https://bsacp.org.uk/wp-content/uploads/2018/12/RCOG-BSACP-FSRH-early-medical-abortion-at-home-guideline.pdf>
120. HAS (Hautè Autorità de Santè). (2021). Recommandation. Interruption volontaire de grossesse par méthode médicamenteuse-Mise à jour
121. Upadhyay, U. D., Koenig, L. R., Meckstroth, K. et al. (2024). Effectiveness and safety of telehealth medication abortion in the USA. *Nature Medicine*, 30(4), 1191–1198. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02834-w>
122. Creinin, M. D., Harwood, B., Guido, R. S. et al. (2004). Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 86(1), 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.02.004>
123. Grossman, D., Grindlay, K. (2011). Alternatives to ultrasound for follow-up after medication abortion: a systematic review. *Contraception*, 83(6), 504–510. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.08.023>
124. Hamel, C., Coppus, S., van den Berg, J. et al. (2021). Mifepristone followed by misoprostol compared with placebo followed by misoprostol as medical treatment for early pregnancy loss (the Triple M trial): A double-blind placebo-controlled randomised trial. *EClinicalMedicine*, 32. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100716>
125. Van Den Berg, J., Hamel, C. C., Snijders, M. P. et al. (2019). Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for uterine evacuation after early pregnancy failure: Study protocol for a randomized double blinded placebo-controlled comparison (Triple M Trial). *BMC Pregnancy and Childbirth*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2497-y>
126. Pocius, K. D., Bartz, D., Maurer, R. et al. (2017). Serum human chorionic gonadotropin (hCG) trend within the first few days after medical abortion: a prospective study. *Contraception*, 95(3), 263–268. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2016.09.007>
127. Dayananda, I., Maurer, R., Fortin, J., et al. (2013). Medical Abortion Follow-up With Serum Human Chorionic Gonadotropin Compared With Ultrasonography. *Obstetrics & Gynecology*, 121(3), 607–613. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182839fda>
128. Raymond, E. G., Harrison, M. S., Weaver, M. A. (2019). Efficacy of Misoprostol Alone for First-Trimester Medical Abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 133(1), 137–147. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003017>

129. Fiala, C., Cameron, S., Bombas, T. et al. (2018). Outcome of first trimester medical termination of pregnancy: definitions and management. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 23(6), 451–457. <https://doi.org/10.1080/13625187.2018.1535058>
130. Zhang, J., Gilles, J. M., Barnhart, K. et al. (2005). A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. In *n engl j med* (Vol. 353). www.nejm.org
131. Reeves, M. F., Fox, M. C., Lohr, P. A. et al. (2009). Endometrial thickness following medical abortion is not predictive of subsequent surgical intervention. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 34(1), 104–109. <https://doi.org/10.1002/uog.6404>
132. Reeves, M. F., Kudva, A., Creinin, M. D. (2008). Medical abortion outcomes after a second dose of misoprostol for persistent gestational sac. *Contraception*, 78(4), 332–335. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2008.06.002>
133. Timor-Tritsch, I. E., Haynes, M. C., Monteagudo, A. et al. (2016). Ultrasound diagnosis and management of acquired uterine enhanced myometrial vascularity/arteriovenous malformations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 214(6), 731.e1–731.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.024>
134. Grewal, K., Al-Memar, M., Fourie, H. et al. (2020). Natural history of pregnancy-related enhanced myometrial vascularity following miscarriage. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 55(5), 676–682. <https://doi.org/10.1002/uog.21872>
135. Groszmann, Y. S., Healy Murphy, A. L., Benacerraf, B. R. (2018). Diagnosis and management of patients with enhanced myometrial vascularity associated with retained products of conception. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(3), 396–399. <https://doi.org/10.1002/uog.18954>
136. Xholli, A., Scovazzi, U., Londero, A. P. et al. (2024). Clinical and ultrasonographic characteristics of pregnancy-related enhanced myometrial vascularity: prospective cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 63(5), 672–682. <https://doi.org/10.1002/uog.27537>
137. Fiala, C., Safar, P., Bygdeman, M. et al. (2003). Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 109(2), 190–195. [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(03\)00012-5](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00012-5)
138. SIGO, AOGOI, AGUI (2023). Raccomandazioni sulla “Gestione della morte endouterina fetale (MEF). Prendersi cura della natimortalità” (SIGO-Fondazione Confalonieri-Ragonese, Ed.)
139. Steinberg, J. R., Tschann, J. M., Furgerson, D. et al. (2016). Psychosocial factors and pre-abortion psychological health: The significance of stigma. *Social Science & Medicine*, 150, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.12.007>
140. Lerma, K., Blumenthal, P. D. (2020). Current and potential methods for second trimester abortion. In *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 63, pp. 24–36). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.05.006>
141. Meaidi, A., Jasmin Friedrich, S., Lidegaard, Ø. (2020). Risk of surgical evacuation and risk of major surgery following second-trimester medical abortion in Denmark: A nationwide cohort study. *Contraception*, 102(3), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.04.017>
142. Kerns, J. L., Light, A., Dalton, V., et al. (2018). Decision satisfaction among women choosing a method of pregnancy termination in the setting of fetal anomalies and other pregnancy complications: A qualitative study. *Patient Education and Counseling*, 101(10), 1859–1864. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2018.06.012>
143. Kerns, J., Vanjani, R., Freedman, L. et al. (2012). Women’s decision making regarding choice of second trimester termination method for pregnancy complications. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 116(3), 244–248. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.10.016>



144. SIGO, AOGOI, AGUI (Settembre 2023). Raccomandazioni per la diagnostica della placenta umana espulsa dopo la 14^a settimana di gestazione (SIGO-Fondazione Confalonieri-Ragonese, Ed.)
145. SIEOG (2022). Applicazione della IVG - Legge 194 del 1978 dopo 44 anni dalla sua emanazione: cosa è cambiato?
146. Ngoc, N. T. N., Shochet, T., Raghavan, S. et al. (2011). Mifepristone and Misoprostol Compared With Misoprostol Alone for Second-Trimester Abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 118(3), 601–608. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318227214e>
147. Dabash, R., Chelli, H., Hajri, S. et al. (2015). A double-blind randomized controlled trial of mifepristone or placebo before buccal misoprostol for abortion at 14–21 weeks of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 130(1), 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.02.023>
148. Allanson, E. R., Copson, S., Spilsbury, K. et al. (2021). Pretreatment With Mifepristone Compared With Misoprostol Alone for Delivery After Fetal Death Between 14 and 28 Weeks of Gestation. *Obstetrics & Gynecology*, 137(5), 801–809. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004344>
149. Grimes, D. A., Smith, M. S., Witham, A. D. (2004). Mifepristone and misoprostol versus dilation and evacuation for midtrimester abortion: a pilot randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111(2), 148–153. <https://doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.00044.x-i1>
150. Kelly, T., Suddes, J., Howel, D. et al. (2010). Comparing medical versus surgical termination of pregnancy at 13–20 weeks of gestation: a randomised controlled trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 117(12), 1512–1520. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02712.x>
151. Liu, N., Vigod, S. N., Farrugia, M. M. et al. (2019). Physician procedure volume and related adverse events after surgically induced abortion: a population-based cohort study. *Canadian Medical Association Journal*, 191(19), E519–E528. <https://doi.org/10.1503/cmaj.181288>
152. Goyal, V. (2009). Uterine Rupture in Second-Trimester Misoprostol-Induced Abortion After Cesarean Delivery. *Obstetrics & Gynecology*, 113(5), 1117–1123. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31819dbfe2>
153. Berghella, V., Airoidi, J., O'Neill, A. et al. (2009). Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 116(9), 1151–1157. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02190.x>
154. Jamali, M., Bakhtiyari, M., Arab, F. et al. (2020). Misoprostol complications in second-trimester termination of pregnancy among women with a history of more than one cesarean section. *Obstetrics & Gynecology Science*, 63(3), 323–329. <https://doi.org/10.5468/ogs.2020.63.3.323>
155. Wong, K. S., Ngai, C. S. W., Yeo, E. L. K. et al. (2000). A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Human Reproduction*, 15(3), 709–712. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.3.709>
156. Louie, K. S., Chong, E., Tsereteli, T. et al. (2017). Second trimester medical abortion with mifepristone followed by unlimited dosing of buccal misoprostol in Armenia. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 22(1), 76–80. <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1258461>
157. Abbas, D. F., Blum, J., Ngoc, N. T. N. et al. (2016). Simultaneous Administration Compared With a 24-Hour Mifepristone–Misoprostol Interval in Second-Trimester Abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 128(5), 1077–1083. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001688>
158. Masse, N. M., Kuchta, K., Plunkett, B. A. et al. (2020). Complications associated with second trimester inductions of labor requiring greater than five doses of misoprostol. *Contraception*, 101(1), 53–55. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.09.004>

159. Green, J., Borgatta, L., Sia, M. et al. (2007). Intervention rates for placental removal following induction abortion with misoprostol. *Contraception*, 76(4), 310–313. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2007.06.010>
160. Gemzell-Danielsson, K., Lalitkumar, S. (2008). Second Trimester Medical Abortion with Mifepristone–Misoprostol and Misoprostol Alone: A Review of Methods and Management. *Reproductive Health Matters*, 16(sup31), 162–172. [https://doi.org/10.1016/S0968-8080\(08\)31371-8](https://doi.org/10.1016/S0968-8080(08)31371-8)
161. Rasmussen, A. L., Frostholm, G. T., Lauszus, F. F. (2014). Curettage after medical induced abortions in second trimester. *Sexual & Reproductive Healthcare*, 5(3), 156–157. <https://doi.org/10.1016/j.srhc.2014.06.002>
162. El-Refaey, H., Templeton, A. (1995). Pregnancy: Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Human Reproduction*, 10(2), 475–478. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135965>
163. Mentula, M., Heikinheimo, O. (2012). Risk factors of surgical evacuation following second-trimester medical termination of pregnancy. *Contraception*, 86(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.11.070>
164. Meaidi, A., Jasmin Friedrich, S., Lidegaard, Ø. (2020). Risk of surgical evacuation and risk of major surgery following second-trimester medical abortion in Denmark: A nationwide cohort study. *Contraception*, 102(3), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.04.017>
165. Ashok, P. W., Templeton, A., Wagaarachchi, P. T. et al. (2004). Midtrimester medical termination of pregnancy: A review of 1002 consecutive cases. *Contraception*, 69(1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2003.09.006>
166. Fiala, C., Agostini, A., Bombas, T. et al. (2020). Management of pain associated with up-to-9-weeks medical termination of pregnancy (MToP) using mifepristone–misoprostol regimens: expert consensus based on a systematic literature review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 591–601. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634027>
167. Colwill, A. C., Bayer, L. L., Bednarek, P. et al. (2019). Opioid Analgesia for Medical Abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 134(6), 1163–1170. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003576>
168. Arena, A., Moro, E., Degli Esposti, E. et al. (2023). How much will it hurt? Factors associated with pain experience in women undergoing medication abortion during the first trimester. *Contraception*, 119, 109916. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.11.007>
169. Livshits, A., Machtinger, R., David, L. B. et al. (2009). Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. *Fertility and Sterility*, 91(5), 1877–1880. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.084>
170. Creinin, M. D., Shulman, T. (1997). Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the action of misoprostol in a regimen for early abortion. *Contraception*, 56(3), 165–168. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(97\)00120-0](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(97)00120-0)
171. Jackson, E., Kapp, N. (2020). Pain management for medical and surgical termination of pregnancy between 13 and 24 weeks of gestation: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 127(11), 1348–1357. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16212>
172. Karanth, L., Jaafar, S. H., Kanagasabai, S. et al. (2012). Anti-D administration after spontaneous miscarriage for preventing Rhesus alloimmunisation. In L. Karanth (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009617>
173. Horvath, S., Goyal, V., Traxler, S. et al. (2022). Society of Family Planning committee consensus on Rh testing in early pregnancy. In *Contraception* (Vol. 114, pp. 1–5). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.07.002>
174. Horvath, S., Huang, Z. Y., Koelper, N. C., et al. (2023). Induced Abortion and the Risk of Rh Sensitization. *JAMA*, 330(12), 1167–1174. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.16953>

175. Prabhu, M., Louis, J. M., Kuller, J. A. (2024). Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: RhD immune globulin after spontaneous or induced abortion at less than 12 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 230(5), B2–B5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.02.288>
176. RCP Immunorho 300 µg, informazioni per l'utilizzatore. Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA. (2020).
177. Achilles SL et al. Prevention of infection after induced abortion: release date October 2010: SFP Guideline 20102, *Contraception* 2011 Apr;83(4):295-309
178. Lui, M.-W., Ho, P.-C. (2020). First trimester termination of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 63, 13–23. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.06.004>
179. Henkel, A., Johnson, S. A., Reeves, M. F. et al. (2023). Cabergoline for Lactation Inhibition After Second-Trimester Abortion or Pregnancy Loss. *Obstetrics & Gynecology*, 141(6), 1115–1123. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005190>
180. Lähteenmäki, P. (1993). Postabortal Contraception. *Annals of Medicine*, 25(2), 185–189. <https://doi.org/10.3109/07853899309164166>
181. Schivone, G. B., Glish, L. L. (2017). Contraceptive counseling for continuation and satisfaction. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 29(6), 443–448. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000408>
182. WHO (2018). WHO summary-chart-medical-management-abortion 2018. World Health Organization. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/reproductive-health/abortion/summary-chart-medical-management-abortion.pdf?sfvrsn=c-735d28a_4
183. Sääv, I., Stephansson, O., Gemzell-Danielsson, K. (2012). Early versus Delayed Insertion of Intrauterine Contraception after Medical Abortion — A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, 7(11), e48948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048948>
184. Shimoni, N., Davis, A., Ramos, M. E. et al. (2011). Timing of Copper Intrauterine Device Insertion After Medical Abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 118(3), 623–628. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822ade67>
185. Schmidt-Hansen, M., Hawkins, J. E., Lord, J. et al. (2020). Long-acting reversible contraception immediately after medical abortion: systematic review with meta-analyses. *Human Reproduction Update*, 26(2), 141–160. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz040>
186. Trussell, J. (2011). Contraceptive failure in the United States. *Contraception*, 83(5), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.01.021>
187. SIGO, AOGOI, AGUI (2019) Raccomandazioni sull'utilizzo appropriato della contraccezione ormonale. (SIGO-Fondazione Confalonieri-Ragonese Ed.). https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2019/11/Raccomandazioni_Contraccezione_Ormonale.pdf)
188. Roe, A. H., Bartz, D. (2017). Contraception After Surgical and Medical Abortion: A Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 72(8), 487–493. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000463>
189. The WHO strategic approach to strengthening sexual and reproductive policies and programmes. World Health Organization. (2007)
190. RCP Nexplanon 68 mg. Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA (2017).
191. WHO (2015). Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5 th edition. World Health Organization
192. WHO (edited C. Arcidiacono) Guidelines on psychosocial problems of family planning clients. Copenhagen, 1987
193. Saturnino C., Montola C., Tuccillo F. (2021). Induced abortion with the RU486. Experiences, emotions and cognitions of women in Italy. *Journal of Gender and Women's Studies*. La Camera Blu n 24

194. The Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare (FSHR) (2021 amended 2023). FSHR Guideline, Progestogen-only implant. <https://fsrh.org/Public/Documents/clinical-guidance-progestogen-only-implants.aspx>
195. AIFA (2020). Nota informativa importante su Nexplanon (etonorgestrel). Agenzia Italiana del Farmaco. Pub 15 gennaio 2020
196. Grimes, D., Schulz, K., Stanwood, N. (2000). Immediate postabortal insertion of intrauterine devices. In *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001777>
197. IPAS - Clinical updates in reproductive health. Uso IUD post-aborto: sicurezza e tempistica, Ultima revisione: Ottobre 2022 (<https://www.ipas.org/clinical-update/english/postabortion-care/postabortion-iud-use-safety-and-timing/>)
198. Hogmark, S., Liljeblad, K. L., Envall, N. et al. (2023). Placement of an intrauterine device within 48 hours after early medical abortion—a randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 228(1), 53.e1-53.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.07.063>
199. Korjamo, R., Mentula, M., Heikinheimo, O. (2017). Fast-track vs. delayed insertion of the levonorgestrel-releasing intra-uterine system after early medical abortion — a randomized trial. *Contraception*, 96(5), 344–351. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.07.008>
200. Quenby, S., Gallos, I. D., Dhillon-Smith, R. K. et al. (2021). Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *The Lancet*, 397(10285), 1658–1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
201. Kline, J., Stein, Z., Susser, M. (1989). *Conception to Birth: Epidemiology of Prenatal Development* (Vol. 14). Oxford University Press
202. Figà Talamanca, I., Grandolfo, M. E., Spinelli, A. (1986). Epidemiology of Legal Abortion in Italy. *International Journal of Epidemiology*, 15(3), 343–351. <https://doi.org/10.1093/ije/15.3.343>
203. Osborn, J. F., Cattaruzza, M. S., Spinelli, A. (2000). Risk of Spontaneous Abortion in Italy, 1978-1995, and the Effect of Maternal Age, Gravidity, Marital Status, and Education. *American Journal of Epidemiology*, 151(1), 98–105. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010128>
204. ISTAT (2020). Aborti spontanei (http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_ABORTISPONTR)
205. Bérengère Marques-Pereira. *Abortion in the European Union: Actors, Issues and Discourse* Paperback – June 15, 2023.
206. Figà Talamanca, I. (1976) Estimating the incidence of induced abortion in Italy. *Genus*: 1-2 (32):91-107
207. Ministero della Salute (2013). Interruzione Volontaria di Gravidanza con Mifepristone e prostaglandine. Anni 2010 – 2011. 28 febbraio 2013. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1938_allegato.pdf
208. European Parliamentary Forum for Sexual & Reproductive Rights (EPF)-International Planned Parenthood Federation (IPPF)- EN (2022) *European Abortion Policy Atlas 2021*; <https://www.epfweb.org/node/857>
209. Autorino, T., Mattioli, F., Mencarini, L. (2020). The impact of gynecologists' conscientious objection on abortion access. *Social Science Research*, 87, 102403. <https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2020.102403>
210. Pullan, D. (2022). "Doctors' rights versus patients' rights: analyzing the implementation of italian abortion policy in Puglia. Presentation European Consortium for Political Research General Meeting
211. Garnsey, C., Zanini, G., De Zordo, S. et al. (2021). Cross-country abortion travel to England and Wales: results from a cross-sectional survey exploring people's experiences crossing borders to obtain care. *Reproductive Health*, 18(1), 103. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01158-z>

212. De Zordo, S., Zanini, G., Mishtal, J. et al. (2021). Gestational age limits for abortion and cross-border reproductive care in Europe: a mixed-methods study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(5), 838–845. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16534>
213. Gazzetta Ufficiale n 86 (1998). Conversione in legge, con modificazioni, del decreto Legge 17 Febbraio 1998, n 23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria.
214. Gazzetta Ufficiale n 300 (1996). Conversione in legge del decreto-legge 21 Ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996
215. Gazzetta Ufficiale n 115 (2014). Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 20 Marzo 2014, n 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 Ottobre 1990, n 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale
216. Determina 23 settembre 2022, n DG/410/2022, "Inserimento del medicinale mifepristone, in associazione a misoprostolo, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della Legge 23 dicembre 1996, n 648, per l'interruzione medica della gravidanza fino alla 63esima giornata di amenorrea. (2022). Gazzetta Ufficiale n 228.
217. WHO (2016). Global diffusion of eHealth: making universal health coverage achievable: report of the third global survey on eHealth. Geneva
218. Endler, M., Lavelanet, A., Cleeve, A. et al. (2019). Telemedicine for medical abortion: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 126(9), 1094–1102. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15684>
219. Gomperts, R., Jelinska, K., Davies, S. et al. (2008). Using telemedicine for termination of pregnancy with mifepristone and misoprostol in settings where there is no access to safe services. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115(9), 1171–1178. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01787.x>
220. Aiken, A. R. A., Digol, I., Trussell, J. et al. (2017). Self reported outcomes and adverse events after medical abortion through online telemedicine: population based study in the Republic of Ireland and Northern Ireland. *BMJ*, j2011. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2011>
221. Grossman, D., Grindlay, K. (2017). Safety of Medical Abortion Provided Through Telemedicine Compared With In Person. *Obstetrics & Gynecology*, 130(4), 778–782. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002212>
222. Hyland, P., Raymond, E. G., Chong, E. (2018). A direct-to-patient telemedicine abortion service in Australia: Retrospective analysis of the first 18 months. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 58(3), 335–340. <https://doi.org/10.1111/ajo.12800>
223. RCOG (2020). Coronavirus (COVID-19) infection and abortion care. Information for healthcare professionals. Version 3.1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
224. Reynolds-Wright, J. J., Johnstone, A., McCabe, K. et al. (2021). Telemedicine medical abortion at home under 12 weeks' gestation: a prospective observational cohort study during the COVID-19 pandemic. *BMJ Sexual & Reproductive Health*, 47(4), 246–251. <https://doi.org/10.1136/bmj.srh-2020-200976>
225. Aiken, A., Lohr, P., Lord, J. et al. (2021). Effectiveness, safety and acceptability of no-test medical abortion (termination of pregnancy) provided via telemedicine: a national cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 128(9), 1464–1474. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16668>
226. International Federation of Gynecology and Obstetrics. (2021) FIGO Statement: Improving Access to Abortion Beyond 12 Weeks of Pregnancy. Available from: www.figo.org/resources/figo-statements/improving-access-abortion-beyond-12-weeks-pregnancy

227. Perriera, L. K., Reeves, M. F., Chen, B. A. et al. (2010). Feasibility of telephone follow-up after medical abortion. *Contraception*, 81(2), 143–149. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.08.008>
228. Cameron, S. T., Glasier, A., Dewart, H. et al. (2012). Telephone follow-up and self-performed urine pregnancy testing after early medical abortion: a service evaluation. *Contraception*, 86(1), 67–73. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.11.010>
229. Oppegaard, K. S., Qvigstad, E., Fiala, C. et al. (2015). Clinical follow-up compared with self-assessment of outcome after medical abortion: a multicentre, non-inferiority, randomised, controlled trial. *The Lancet*, 385(9969), 698–704. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61054-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61054-0)
230. Raymond, E. G., Tan, Y., Grant, M. et al. (2018). Self-assessment of medical abortion outcome using symptoms and home pregnancy testing. *Contraception*, 97(4), 324–328. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.12.004>
231. Hale TW, Krutsch K. Hale's Medications & Mothers' Milk. 2023
232. Bettahar K, Pinton A, Boisramé T et al. (2016). Interruption volontaire de grossesse par voie médicamenteuse [Medical induced abortion]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. Dec;45(10):1490-1514. French. doi: 10.1016/j.jgyn.2016.09.033. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27818118

ERRATA CORRIGE

A seguito di un errore di battitura sono risultati alcuni errori nella stesura del documento che sono riportati di seguito.

Pagina 83

Tabella A2.2

La riga

	Posologia: 600 μg <i>in-label</i>	<i>Off-label</i> (Legge 94/98)	Posologia: 600 μg <i>in-label</i>
--	----------------------------------------------	--------------------------------	----------------------------------------------

diventa

	Posologia: 600 mg <i>in-label</i>	<i>Off-label</i> (Legge 94/98)	Posologia: 600 mg <i>in-label</i>
--	------------------------------------------	--------------------------------	------------------------------------------

La riga

	Posologia: 400 μg orale*** <i>in-label</i>	<i>Off-label</i> (Legge 94/98)	
--	----------------------------------------------------------	--------------------------------	--

diventa

	Posologia: 400 μg orale*** <i>in-label</i>		
--	----------------------------------------------------------	--	--

Pagina 90

Le righe

B) MIFEPRISTONE

Dose adulto: 200-1200 $\mu\text{g}/\text{die}$

diventano

B) MIFEPRISTONE

Dose adulto: 200-1200 **mg/die**