

Opinione degli esperti n. 78 (sostituisce la n. 65)

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

Interruzione farmacologica della gravidanza nel primo trimestre

Autori: S.-C. Renteria, S. von Orelli, H. Huldi, J. Bitzer, S. Tschudin, B. Spencer, M. Singer

1. Informazioni di base	Livello di evidenza
<p>È opportuno e generalmente riconosciuto che debba essere reso possibile alle donne un accesso facilitato all'interruzione di gravidanza. L'accettazione e la soddisfazione per l'uno o l'altro metodo sono maggiori se l'interruzione di gravidanza è stata effettuata con il metodo scelto dalla donna.</p> <p>Il mifepristone (RU 486) è un potente antagonista del progesterone, che agisce legandosi ai recettori del progesterone. Questo medicamento è stato omologato da Swissmedic per la Svizzera a luglio 1999 con la denominazione Mifegyne®. L'effetto abortivo si basa sullo spiazzamento competitivo del progesterone dal suo legame con il recettore specifico.</p> <p>Alcuni studi hanno dimostrato che l'effetto è potenziato dall'associazione sequenziale di un preparato a base di prostaglandine. L'uso orale o intravaginale del misoprostolo, un analogo sintetico della prostaglandina E1, si è dimostrato efficace ed è diventato lo standard internazionale. In Svizzera non era finora ancora disponibile alcun preparato espressamente omologato per questa indicazione. L'uso del misoprostolo (sotto forma di Cytotec®), giustificato sulla base dei dati scientifici, è avvenuto quindi in modalità «off label», con somministrazione orale, sublinguale, buccale o intravaginale. Il misoprostolo è stato omologato da Swissmedic nel 2015 per l'interruzione farmacologica della gravidanza intrauterina in fase iniziale con la denominazione MisoOne® (contenente 400 µg di misoprostolo) ed è in commercio dal 2018.</p>	<p>la</p>
<p>2. Efficacia, tasso di risposta</p> <p>Il mifepristone esercita la maggiore efficacia abortiva nei primi stadi della gravidanza. L'uso di mifepristone è possibile anche in fasi della gravidanza più avanzate ed è praticato con efficacia in alcuni paesi sulla base dei dati scientifici e delle linee guida riconosciute a livello internazionale. Nella corrispondente associazione con prostaglandine è stata dimostrata un'efficacia soddisfacente in caso di uso fino al 70° giorno di amenorrea.</p> <p>Alcuni studi hanno dimostrato che il tasso di aborto con somministrazione fino alla 7ª settimana di gravidanza inclusa, in combinazione con una prostaglandina, è di circa il 95-96%. Se viene somministrato solo il misoprostolo, l'efficacia scende all'88%. L'efficacia diminuisce leggermente con l'avanzare dell'età gestazionale. Il misoprostolo deve quindi essere usato solo in combinazione con il mifepristone. Dopo la 7ª settimana, la somministrazione vaginale di misoprostolo è più efficace e associata a meno effetti collaterali rispetto alla somministrazione orale e buccale. Il misoprostolo è idrofilo. Una conservazione impropria può comportare una riduzione significativa dell'efficacia. Questo rischio esiste quando si estrae Cytotec® (misoprostolo) dai blister in porzioni o quando si tagliano i blister con le forbici.</p> <p>Le donne trattate devono essere precedentemente informate che, come per il metodo chirurgico, la gravidanza persiste nell'1-2% dei casi e che nel 3-4% dei casi il feto viene espulso solo in modo incompleto. È quindi necessario verificare l'avvenuta interruzione della gravidanza.</p>	
<p>3. Mifegyne® (mifepristone) e MisoOne® (misoprostolo)</p> <p>Per la Svizzera il mifepristone è omologato con la denominazione Mifegyne® (contenente 200 mg di mifepristone) per l'interruzione farmacologica della gravidanza fino al 49° giorno dopo l'inizio dell'ultimo ciclo mestruale, vale a dire fino a una dimensione dell'embrione (LVS) di 8 mm all'esame ecografico. Questa omologazione riguarda una singola somministrazione orale di 600 mg di mifepristone (3 compresse da 200 mg o 1 compressa da 600 mg), seguita a 36-48 ore di distanza dalla somministrazione orale di 400 µg di misoprostolo.</p> <p>L'omologazione di MisoOne® prevede l'assunzione di una dose singola di 400 µg di misoprostolo 36-48 ore dopo la somministrazione di 600 mg di Mifegyne®. Tuttavia, è provvisoriamente limitata a una durata dell'amenorrea di 49 giorni e all'uso negli adulti, e prevede solo la somministrazione orale. Tuttavia, è a discrezione del medico curante o dell'ospedale estenderne l'uso, consentendo l'interruzione farmacologica della gravidanza anche dopo il 49° giorno.</p>	

Al fine di garantire a tutte le donne in età riproduttiva un accesso ampio e clinicamente ragionevole all'interruzione farmacologica della gravidanza, rimane accettabile dal punto di vista medico fare ricorso a prescrizioni «off label».

4. Controindicazioni, effetti collaterali

Il sospetto di una gravidanza extrauterina costituisce una controindicazione all'interruzione farmacologica della gravidanza con Mifegyne®. Pertanto, è imperativo effettuare prima un esame ecografico approfondito e, in caso di sintomi clinici sospetti, eseguire ulteriori accertamenti. Le gravidanze multiple non sembrano differire dalle gravidanze singole in termini di sanguinamento e dolore. Non vi sono evidenze che un precedente taglio cesareo sia associato a un aumento delle complicanze. La somministrazione del preparato in quanto tale è controindicata in caso di insufficienza corticosurrenale cronica, asma bronchiale grave non controllabile e allergia nota al mifepristone. Inoltre, devono essere osservate le controindicazioni delle prostaglandine: ipersensibilità nota al misoprostolo o complicanze durante precedenti somministrazioni di prostaglandine. Tra i possibili effetti collaterali vi sono disturbi circolatori di tipo ipotensivo ed episodi di diarrea molto gravi.

Sebbene non vi siano evidenze di effetti teratogeni del mifepristone, sono stati riportati casi isolati di anomalie del viso, del cranio e degli arti del neonato in caso di assunzione di misoprostolo all'inizio della gravidanza, ossia durante la fase dell'organogenesi. Le donne devono pertanto essere informate prima di iniziare la terapia.

Un'ulteriore controindicazione è il desiderio della donna di usare un altro metodo.

5. Modo di procedere

Prima dell'interruzione di gravidanza è necessario determinare l'età gestazionale mediante esame ecografico. L'ecografia consente inoltre di escludere una gravidanza extrauterina. Deve essere analogamente determinato il gruppo sanguigno.

In un colloquio di consulenza devono essere fornite informazioni dettagliate sulle possibilità di interruzione farmacologica e chirurgica della gravidanza, compresi la procedura esatta e le misure analgesiche, i possibili rischi ed effetti collaterali, l'esclusione delle controindicazioni e gli aspetti psicologici della rispettiva procedura. Con l'assistenza del medico, questa consulenza può essere fornita da persone qualificate nel contesto della consulenza psicosociale su sessualità e salute sessuale oppure da ostetriche, come viene praticato da diverse strutture.

La donna deve avere la possibilità di porre domande ed essere assistita nel processo decisionale. Un'eventuale pressione esercitata da terzi sulla decisione della paziente deve essere tematizzata e, per quanto possibile, evitata. Se la paziente è di lingua straniera e si temono incomprensioni riguardo alla scelta del metodo, è necessario ricorrere a un/a interprete indipendente. Il colloquio informativo deve essere accompagnato dalla consegna delle linee guida cantonali e di un protocollo informativo scritto. Quando si prescrive il misoprostolo «off label», si raccomanda di informare la paziente sul significato dell'uso off label, inclusa la disponibilità del prodotto omologato MisoOne®. I medici che non praticano personalmente interruzioni farmacologiche della gravidanza sono incoraggiati a segnalare l'esistenza di altri centri che offrono questa prestazione.

Le disposizioni legali sull'interruzione di gravidanza non punibile non prevedono un periodo di riflessione obbligatorio. Come per qualsiasi colloquio informativo, nel quadro della consulenza medica la gestante ha bisogno di tempo per prendere atto delle linee guida cantonali e del protocollo informativo, al fine di poter prendere autonomamente una decisione dopo aver ponderato la situazione personale con piena conoscenza dei fatti. Il trattamento può iniziare solo dopo un ragionevole periodo di riflessione, a meno che la gestante non sia già stata informata in modo esaustivo da una persona qualificata e non abbia già letto attentamente le linee guida cantonali. A seconda delle circostanze, il colloquio informativo e, quindi, il possibile inizio del trattamento sono di solito preceduti da un periodo di riflessione personale volto alla preparazione individuale e all'analisi della situazione. Tuttavia, se la paziente viene a sapere di essere incinta solo durante la visita, il trattamento non dovrebbe essere iniziato lo stesso giorno. Il medico che esegue l'intervento è responsabile del rispetto delle prescrizioni federali (art. 119-120 CP) e cantonali (vedere anche *Manual für das Beratungsgespräch vor einem Schwangerschaftsabbruch [Manuale per il colloquio di consulenza prima di un'interruzione di gravidanza della SGGG], Prof. J. Bitzer, Dr. A. Schwendke, Dr. S. Tschudin*).

Se la donna decide di sottoporsi a un'interruzione farmacologica della gravidanza, assumerà Mifegyne® in conformità con il protocollo di terapia e assistenza definito dal medico e sottoscritto in reciproco accordo, il quale precisa che il preparato non debba essere consegnato a terzi per l'assunzione. La possibilità di



IV

la

assumere questo medicamento in un momento successivo alla consultazione consente di tener conto sia della situazione della gestante sia delle risorse mediche. In altri Paesi questa pratica è già consuetudinaria.

In caso di gruppo sanguigno Rhesus negativo viene somministrata la profilassi anti-RhD. La profilassi antibiotica di routine non è indicata, ma la valutazione dei possibili fattori di rischio per le infezioni sessualmente trasmissibili dovrebbe essere parte del colloquio di consulenza. Tutte le donne ricevono istruzioni dettagliate sulle procedure post-trattamento e informazioni su dove rivolgersi in caso di sanguinamenti gravi o eventi imprevisti. Tutte le donne vengono informate della necessità di confermare la completezza dell'aborto.

Poiché si sono dimostrate efficaci anche dosi più basse di mifepristone, l'uso pratico di Mifegyne® consiste nella somministrazione di almeno 200 mg (1 compressa) sotto forma di una singola dose orale. L'assunzione di mifepristone è seguita, a 36-48 ore di distanza, da una dose di almeno 400 µg di misoprostolo (1 cpr di Miso-One® o 2 cpr di Cytotec®) per via sublinguale, buccale o intravaginale in combinazione con analgesici (FANS) e antiemetici. L'aborto si verifica nelle 2 o 3 ore successive in oltre il 50% delle donne. Se non si osservano sanguinamenti, già tre ore dopo la prima dose di 400 µg di misoprostolo, può essere somministrata una seconda dose di 400 µg di misoprostolo (1 cpr di Miso-One® o 2 cpr di Cytotec®) per via sublinguale, buccale o intravaginale, di nuovo in combinazione con analgesici (FANS) e antiemetici. In caso di gravidanza più avanzata può essere utile un dosaggio più elevato dei medicinali, prestando però attenzione a non superare una dose totale di 800 µg di misoprostolo in caso di interruzione farmacologica della gravidanza nelle prime fasi della gestazione.

Dopo 2-3 settimane va effettuato un controllo. L'esame ecografico consente di escludere con certezza la persistenza della gravidanza. La determinazione quantitativa della β-HCG nel siero o la sua determinazione qualitativa nell'urina con test di gravidanza a bassa sensibilità appositamente concepiti è una possibile alternativa. Tuttavia, se il risultato non è chiaro, anche con queste tecniche è necessario eseguire un esame ecografico. In presenza di sanguinamenti molto gravi o persistenti (> 3 settimane), o in caso di dolore, febbre, secrezione sospetta o segni di gravidanza, vanno condotti ulteriori accertamenti. In caso di aumento dello spessore ecografico dell'endometrio senza sintomi clinici, si può attendere fino a 4-6 settimane o fino a dopo la mestruazione successiva. In caso di valori limite si può utilizzare la determinazione del livello sierico di β-HCG, tenendo conto del noto andamento del livello di β-HCG dopo un aborto.

6. Fallimento del metodo

I tassi di successo dell'interruzione farmacologica della gravidanza variano in funzione dei criteri usati per definire il fallimento del metodo. Esiste un consenso generale sul fatto che la persistenza della gravidanza costituisca un fallimento del metodo. In questo caso deve essere consentito alla paziente di sottoporsi a un successivo trattamento chirurgico. Su espressa richiesta della donna è anche possibile ripetere la procedura farmacologica. Tuttavia, alcuni studi considerano come fallimento del metodo anche il caso in cui debbano essere eseguite ulteriori misure diagnostiche o terapeutiche a causa di sanguinamenti e sospetto di ritenzione tissutale, poiché questi atti medici comportano per la donna non solo un ulteriore dispendio di tempo, ma anche incertezza. Se l'espulsione è stata solo parziale, deve essere effettuato un ulteriore controllo. La scelta del momento dipende dai risultati, dai sintomi e dalla tecnica di verifica scelta. In alcuni casi si dimostra efficace una somministrazione aggiuntiva di misoprostolo a basso dosaggio. Solo in casi molto rari è necessario ricorrere a un aggiuntivo raschiamento.

Se la paziente decide di continuare la gravidanza nonostante sia stata portata a termine un'induzione dell'aborto senza successo, si raccomanda di eseguire un esame diagnostico ecografico morfologico precoce per escludere le possibili malformazioni correlate al misoprostolo precedentemente descritte. Il trattamento con alte dosi di progestinici, come viene raccomandato negli Stati Uniti per le donne che rigettano la loro decisione subito dopo l'assunzione di Mifegyne®, non viene più preso in considerazione attualmente. L'offerta di informazioni e consulenza competenti precedente all'aborto dovrebbe garantire che prima di assumere Mifegyne® la decisione di interrompere la gravidanza venga presa senza incertezze.

7. Assistenza, costi

È importante che l'interruzione farmacologica della gravidanza in una fase precoce sia ampiamente accessibile in tutte le regioni del paese, in modo che le donne possano scegliere tra il metodo farmacologico e quello chirurgico. L'interruzione farmacologica della gravidanza può avvenire in cliniche diurne, policlinici o studi medici che lavorano in collaborazione con istituzioni dotate di adeguata esperienza nell'uso degli eventuali trattamenti successivi, se necessario anche chirurgici, le quali garantiscono una disponibilità continua in caso di urgenza.

la

Ib, A

Se la situazione personale della donna lo consente e si ritiene fondatamente che il medicamento sarà usato correttamente, MisoOne® può essere assunto autonomamente a casa. L'inizio del trattamento in clinica diurna, policlinico o studio medico, con permanenza temporanea a scopo di osservazione, consente un'adeguata supervisione e assistenza e un'analgia modulabile prima che la paziente torni a casa dopo l'avvenuta espulsione o per completare l'espulsione.

Indipendentemente dal fatto che la paziente sia sotto osservazione ambulatoriale in clinica o in un ambiente familiare a casa, con controllo finale e colloquio personale, oppure in casi particolari come «One Stop Medical Termination of Pregnancy (MToP)» con una singola visita medica, è in ultima analisi fondamentale che i fornitori delle cure tengano conto delle esigenze sanitarie e psicosociali delle pazienti nella scelta dell'ambiente terapeutico e garantiscano la sicurezza grazie alla disponibilità individuale o all'integrazione in una rete medica.

Analogamente all'interruzione chirurgica della gravidanza, i costi dell'aborto farmacologico saranno coperti dalla cassa malati obbligatoria (un'eccezione si applica tuttavia provvisoriamente a MisoOne®, stato delle informazioni: dicembre 2019). L'effettiva copertura dei costi dipende dalla franchigia individuale.

8. Consulenza contraccettiva

La consulenza in materia di contraccezione è parte integrante dell'assistenza della donna o della coppia che affronta una gravidanza indesiderata. Più del 90% delle donne ha l'ovulazione già un mese dopo l'interruzione di gravidanza nel primo trimestre. L'assunzione di inibitori dell'ovulazione combinati e unicamente progestinici può essere iniziata immediatamente dopo l'uso di misoprostolo o il primo giorno del successivo periodo mestruale.

Data: novembre 2022

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

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

Bibliografia: presso gli autori

Dichiarazione di conflitti di interessi: nessuno

La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la massima cura possibile; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumersi la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le indicazioni del produttore devono essere sempre rispettate, soprattutto per quanto riguarda le indicazioni sul dosaggio. Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche al momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.