



# *Mifepristone ed Aborto Farmacologico*

DOCUMENTO della SOCIETA' MEDICO-SCIENTIFICA INTERDISCIPLINARE

**PROMED** *Galileo*

3 Dicembre 2007

## INDICE

Premesse	pag. 1
Farmacocinetica e Farmacodinamica	pag. 2-3
Teratogenicità	pag. 3
Indicazioni	pag. 3-4
Controindicazioni	pag. 4-5
Efficacia	pag. 5-6
Sicurezza	pag. 6-9
Tollerabilità	pag. 9-11
Schemi di trattamento	pag. 11-12
Aborto a domicilio	pag. 12-14
Gradimento delle donne	pag. 14
Completezza dell'aborto	pag. 15-16
Ricorso all'aborto	pag. 16-17
Conclusioni	pag. 17
Bibliografia	pag. 18-22
Figure	pag. 23-40

## 1. PREMESSE

**1.a** La legge 194 prevede all'articolo 15 l'aggiornamento *“sull'uso delle tecniche più moderne, più rispettose dell'integrità fisica e psichica della donna e meno rischiose per l'interruzione della gravidanza”*.<sup>2</sup>

**1.b** Quale farmaco per l'interruzione volontaria della gravidanza, il mifepristone è solo un componente di una procedura polifarmacologica, da considerare nella sua interezza e complessità, per quanto attiene l'analisi di sicurezza, efficacia, tollerabilità e dei costi.

**1.c** L'aborto farmacologico indotto mediante i farmaci mifepristone e/o misoprostol rappresenta la procedura d'interruzione medica di gravidanza più impiegata.

## 2. FARMACOCINETICA e FARMACODINAMICA

**2.a** Il mifepristone è rapidamente assorbito dopo l'assunzione per via orale, con un picco plasmatico dopo 90 minuti; possiede un'emivita di 25-30 ore, si lega all'alfa-1-glicoproteina acida che ne regola la cinetica. La clearance metabolica corrisponde a 55 L/Kg/die. Nel processo metabolico sono coinvolti il citocromo P-450 e specialmente l'iso-enzima CYP3A4. Mediante demetilazione ed idrossilazione si formano tre metaboliti attivi con considerevole affinità per i recettori del progesterone e dei glucocorticoidi: mifepristone mono-demetilato, mifepristone di-dimetilato, mifepristone idrossilato i quali, assieme alla molecola nativa, partecipano all'attività farmacologica. Dopo 11 giorni una dose di 600 mg. è eliminata per l'83% con le feci e per il 9% con le urine e i livelli sierici non sono più rilevabili.

Il mifepristone possiede attività antagonista nei confronti dei recettori per il progesterone, oltre ad attività antiglicocorticoide e debolmente antiandrogenica,<sup>3;4</sup> sebbene alcuni autori abbiano anche dimostrato un'attività antagonista parziale.<sup>5</sup>

Il meccanismo abortivo, sebbene non del tutto chiarito, sarebbe da ricondurre al mutamento dell'ambiente endometriale per inibizione dell'attività progestinica, con conseguente necrosi ischemica della decidua per alterazioni microcircolatorie, contrazioni del miometrio, rilasciamento della cervice, incremento del rilascio delle prostaglandine uterine e sensibilizzazione all'azione prostaglandinica, con distacco dell'embrione dalla sede d'impianto endometriale e sua espulsione.<sup>6</sup>

**2.b** Il misoprostol, un analogo sintetico prostaglandinico, è aggiunto al mifepristone per intensificare l'attività contrattile del miometrio, indurre un rilasciamento una dilatazione della cervice per favorire l'espulsione dei tessuti embrionali.<sup>6</sup> Una volta assunto per via orale, il misoprostol è rapidamente assorbito in misura quasi completa. Con il first pass epatico è convertito nel suo metabolita attivo. Il picco plasmatico viene raggiunto in 12 minuti (64 minuti se assunto dopo il pasto) e l'emivita è di 20-40 minuti. Il farmaco è metabolizzato nel fegato mediante de-esterificazione ad acido misoprostolico (attivo) e successivamente viene trasformato a prostaglandine. Viene escreto per il 64-73% con le urine (solo l'1% si rinviene inalterato) e per il 15% nelle

feci entro 24 ore. L'assunzione sublinguale anticipa ed incrementa il picco di concentrazione, mentre l'assunzione vaginale prolunga la persistenza dei livelli ematici, aumentando la biodisponibilità complessiva.<sup>7</sup>

### 3. TERATOGENICITA'

**3.a** Gli studi di teratogenesi condotti in campo animale hanno fornito indicazioni per un effetto teratogeno nel coniglio (deformità del cranio), non confermato in altre specie animali e attribuito alla maggiore contrattilità uterina durante la gravidanza indotta dal mifepristone.<sup>5</sup>

Sono segnalati pochissimi casi di malformazioni dopo l'assunzione del solo mifepristone: un caso di sirenomelia e labiopalatoschisi<sup>8</sup> e un altro, più recentemente, di sindrome da bande amniotiche.<sup>9</sup>

**3.b** Al di là della rilevanza scientifica e clinica della discussione in merito alla possibile teratogenicità del mifepristone, rispetto alla quale va comunque mantenuta un'attenta sorveglianza, l'impiego di questa molecola nell'aborto medico in associazione al misoprostol, il cui rischio teratogeno è noto,<sup>10</sup> rende indispensabile una condotta clinica di follow-up attivo delle donne sottoposte a tale procedura e degli insuccessi legati al trattamento.<sup>11;12</sup>

Il misoprostol è un farmaco sicuro, ma possono verificarsi serie complicanze e teratogenicità con un uso non controllato.<sup>13</sup>

### 4. INDICAZIONI

**4.a** Il mifepristone viene utilizzato per l'interruzione volontaria di gravidanza.<sup>4</sup> Altri impieghi sono: la dilatazione cervicale in preparazione all'aborto chirurgico nel primo trimestre, l'interruzione di gravidanza terapeutica successiva al primo trimestre, l'induzione del travaglio in presenza di morte intrauterina del feto.<sup>14</sup>

Il farmaco è stato altresì impiegato come contraccettivo d'emergenza,<sup>15</sup> come contraccettivo orale,<sup>16</sup> nel trattamento dell'endometriosi,<sup>17</sup> nella sindrome di Cushing da produzione ormonale ectopica,<sup>18</sup> in alcuni tipi di tumore quali il leiomioma<sup>19</sup> e il meningioma.<sup>20</sup>

**4.b** Il misoprostol è stato originariamente autorizzato all'immissione in commercio nel 1985 per il trattamento e la prevenzione dell'ulcera gastrica. Solamente in Francia esso ha ricevuto l'approvazione anche per l'aborto farmacologico col nome commerciale di Gymiso®.

**4.c** Negli Stati Uniti il mifepristone è stato approvato dalla FDA<sup>4</sup> per l'interruzione volontaria di gravidanza fino alla settima settimana di gestazione col seguente schema:  
giorno 1°: 600 milligrammi di mifepristone orale  
giorno 3°: 400 microgrammi di misoprostol orale

Le linee guida dell'OMS<sup>21</sup> indicano come limite gestazionale i primi 63 giorni secondo il seguente schema:

200 milligrammi di mifepristone orale seguiti, a distanza di 36-48 ore da:

1,0 milligrammo di gemeprost vaginale, o 800 microgrammi di misoprostol vaginale (fino alla 9ª settimana gestazionale).

Oppure 400 microgrammi di misoprostol orale (fino alla settima settimana gestazionale).

Nonostante il limite di 7 settimane stabilito dalla FDA, nelle cliniche della Planned Parenthood, il maggiore provider di aborti negli Stati Uniti, nel primo quarto del 2004 il limite dei 63 giorni per l'effettuazione dell'aborto farmacologico era adottato dall'81,1% delle cliniche affiliate.<sup>22</sup>

**4.d** Secondo il documento-guida prodotto in collaborazione dal Program for Appropriate Technology in Health (PATH), l'OMS e l'United Nations Population Fund (UNFPA), relativo ai farmaci essenziali per la salute riproduttiva in aree dove l'interruzione volontaria di gravidanza è legale, l'aborto medico può rappresentare un'alternativa in termini di sicurezza, in contesti dove non sia garantita la presenza di infrastrutture e personale adeguatamente formato per la conduzione dell'aborto chirurgico.<sup>23</sup>

Nello stesso documento l'associazione mifepristone/prostaglandina è stata inserita nell'elenco dei farmaci essenziali per la salute riproduttiva.<sup>23</sup>

Sebbene scaturita da un ampio panel di esperti, quella sopra esposta sembra trattarsi, allo stato attuale delle conoscenze, di un'ipotesi da verificare, dal momento che non risultano essere disponibili studi controllati che abbiano dimostrato una riduzione della mortalità materna a seguito della diffusione dell'aborto farmacologico nei paesi in via di sviluppo.

## 5. CONTROINDICAZIONI

**5.a** La procedura abortiva mediante regime combinato mifepristone/misoprostol presenta le seguenti controindicazioni:

Reazioni allergiche ad uno dei farmaci, insufficienza surrenalica cronica, presenza di massa surrenalica non diagnosticata, asma severa non controllata dalla terapia, disturbi della coagulazione, terapia anticoagulante in corso, sospetta gravidanza extrauterina, porfiria, gravidanza oltre il limite gestazionale approvato.<sup>4;24</sup>

**5.b** Precauzioni devono inoltre essere assunte anche nei seguenti casi:

Terapia corticosteroidica sistemica prolungata, insufficienza renale, insufficienza epatica, malnutrizione (in assenza di studi specifici in questi casi il trattamento dovrebbe essere evitato). Come precauzione le donne che allattano non dovrebbero essere trattate o dovrebbero sospendere l'allattamento per 2-3 giorni. Un eventuale dispositivo intrauterino dovrebbe essere rimosso dall'utero prima dell'inizio delle contrazioni.<sup>24</sup>

Non esistono dati sulla sicurezza e l'efficacia in caso di malattia cardiaca, respiratoria, ipertensiva, diabete mellito insulino-dipendente, anemia severa, nei forti fumatori.<sup>4</sup>

Le donne con più di 35 anni forti fumatrici dovrebbero essere trattate con cautela, dal momento che in genere sono state escluse dagli studi sul mifepristone.<sup>4;24</sup> Inoltre nelle pazienti portatrici di protesi valvolari cardiache o con pregressa endocardite infettiva, dovrebbe essere effettuata una chemioprophilassi.<sup>25</sup> Dovrebbero essere rispettate anche le controindicazioni dell'analogo prostaglandinico.<sup>24</sup>

## 6. EFFICACIA

**6.a** Quale mezzo abortivo l'efficacia dell'aborto farmacologico è definita come "la completa espulsione del concepito senza la necessità di procedure chirurgiche".<sup>26;27</sup> L'efficacia del metodo mostra una variabilità piuttosto ampia; Peyron e coll. in due protocolli distinti in gravidanze entro i primi 49 giorni di gestazione hanno riportato un'efficacia del 96,9% (95% I.C. 94,1-97,7%) e del 98,7% (95% I.C. 96,8-99,5%).<sup>28</sup> Spitz e coll. nella loro casistica di 2127 donne hanno ottenuto un tasso di successi del 92,1% entro i primi 49 giorni di gestazione e dell'83% e 77% rispettivamente a 56 e 63 giorni di gestazione (Fig. 1).<sup>29</sup>

Nell'analisi retrospettiva di Bartley e coll. condotta su 2839 pazienti la necessità di ricorrere all'intervento chirurgico, dopo l'assunzione di mifepristone e prostaglandine, è risultata significativamente più frequente sia nelle gravidanze oltre il 49° giorno (5,7% vs. 2,6%;  $p = 0,002$ ) che in quelle oltre il 56° giorno (6,7% vs. 3,1%;  $p < 0,001$ ).<sup>30</sup> Le donne con parità hanno dimostrato un maggiore rischio di fallimenti rispetto alle nullipare (5,4% vs. 2,0%;  $p < 0,001$ ).<sup>30</sup> In una revisione retrospettiva di 512 aborti farmacologici effettuati a 5-14 settimane il tasso di aspirazioni chirurgiche è risultato dell'8,2%.<sup>31</sup>

In gravidanze entro le 9 settimane e con uno schema posologico di 200 milligrammi di mifepristone e 800 microgrammi di misoprostol per via vaginale dopo 48 ore, Schaff e coll. hanno registrato un'efficacia del 97% complessiva e del 95% entro 7 giorni.<sup>32</sup>

Il tasso di fallimenti tende a crescere con l'aumento dell'età gestazionale.<sup>33</sup>

Una revisione della letteratura su 54 studi pubblicati tra il 1991 e il 1998 comprendente differenti protocolli di aborto farmacologico ha riportato la percentuale di fallimenti del 4-6% negli aborti entro i primi 49 giorni, del 9% a 50-56 giorni e del 15% per epoche gestazionali più avanzate (Fig. 2).<sup>34</sup>

Nel periodo Dicembre 2005-Dicembre 2006 sono stati effettuati in Toscana 394 aborti farmacologici mediante somministrazione di mifepristone/misoprostol che hanno richiesto 65 interventi chirurgici (16,5%); la media di revisioni chirurgiche negli 8 centri che hanno effettuato almeno una procedura farmacologica è stata del 9,25% (d.s.  $\pm 11,73\%$ ; range 0-33,3%) (Fig. 3).<sup>35</sup>

Pur con il limite dell'esiguo numero di centri, non è stata riscontrata alcuna associazione statisticamente significativa tra percentuale di fallimenti della procedura per singolo centro (intesa come percentuale di ricorsi all'intervento chirurgico) e numero di procedure effettuate per centro ( $p = 0,1876$ ) (Fig. 4).<sup>35</sup>

**6.b** Se confrontato con quello chirurgico, il tasso di fallimenti dell'aborto farmacologico risulta significativamente maggiore.<sup>36</sup>

La revisione di Say e coll., indicante un tasso di fallimenti 2,7 (95% C.I. 1,1-6,8) volte maggiore con le sole prostaglandine, non ha incluso studi riguardanti lo schema con mifepristone/misoprostol.<sup>37</sup>

In un'altra analisi prospettica di coorte l'aborto farmacologico ha reso necessario una seconda procedura di revisione chirurgica nel 18,3% dei casi, con una frequenza 3,93 volte maggiore (95% I.C. 1,87-8,29) rispetto all'aborto chirurgico (Fig. 5), in un tempo significativamente più distante dalla prima procedura (35 contro 8 giorni;  $p = 0,008$ ).<sup>38</sup>

In uno studio condotto su 393 donne vietnamite il tasso di fallimenti è stato dello 0,8% per l'aborto chirurgico e del 3,9% in quello farmacologico.<sup>39</sup>

**6.c** Il tasso di efficacia riportato negli studi non considera le procedure abortive perse al follow-up. Utilizzando i dati di 6.568 donne provenienti da 6 studi clinici pubblicati dopo aborto con mifepristone e misoprostol, le stime di efficacia, pubblicate sulla base dell'uso ideale della procedura, sono state corrette calcolando l'impiego tipico della metodica abortiva farmacologica. Su questa base l'efficacia dal 85,4-96,1% si riduce al 79,5-94,6%.<sup>40</sup>

L'analisi dei diversi metodi di calcolo del tasso di efficacia indica pertanto che i successi effettivi della metodica sono:

- 88,5% (d.s.  $\pm 5,15\%$ ) includendo i pazienti persi al follow-up
- 91,7% (d.s.  $\pm 4,55\%$ ) escludendo i pazienti persi al follow-up
- 90,7% (d.s.  $\pm 5,00\%$ ) impiegando le curve di sopravvivenza modificate
- 92,25% (d.s.  $\pm 3,96\%$ ) sono stati i valori pubblicati nei 6 studi.

Il metodo di calcolo dell'efficacia basato sulla proporzione mantiene la sua validità soltanto quando la percentuale dei persi al follow-up è piccola (range nei 6 studi 0,1-7%), ma l'impatto di una pure modesta percentuale di pazienti perse al follow-up può essere sostanziale e sovrastimare l'efficacia dei 6 studi citati fino al 22,9%.<sup>40</sup> La minore efficacia del metodo farmacologico si traduce per la donna in un maggiore rischio di subire un duplice processo abortivo, con i rischi e gli effetti collaterali associati a ciascuna delle due procedure.

## 7. SICUREZZA

**7.a** M. Greene ha riportato un tasso di mortalità dieci volte maggiore per l'aborto con mifepristone/misoprostol a parità di età gestazionale (1/100.000 contro 1/1.000.000) (Fig. 6).<sup>41</sup> Tale indicazione probabilmente sottostima la reale divaricazione di mortalità sia per l'incertezza del numero delle procedure abortive farmacologiche, stimato ai livelli più elevati, che per l'aver acquisito la mortalità con tecnica chirurgica dai dati di Bartlett e coll.<sup>42</sup> riferiti al periodo 1988-1997, quindi non perfettamente aggiornati. I decessi si riferiscono a 4 casi statunitensi di shock settico sostenuto da *Clostridium Sordellii*, un raro germe anaerobico gram positivo e a un ulteriore caso avvenuto in Canada durante il trial di approvazione del farmaco.<sup>43</sup> Tutte le donne erano giovani, in



buona salute e la sintomatologia è insorta in maniera subdola, ma il quadro settico, una volta insorto, è progredito con rapidità notevole.<sup>41</sup> Le donne americane avevano assunto il misoprostol per via vaginale.

La somministrazione vaginale delle prostaglandine, diffusamente praticata, è stata raccomandata da un rapporto tecnico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.<sup>44</sup>

Uno studio condotto su cavie ha dimostrato un effetto dose-dipendente del mifepristone nell'indurre la morte delle cavie esposte al polisaccaride della parete streptococcica di gruppo A, fino ad ottenere una mortalità del 100% con dosi di 3 milligrammi di mifepristone.<sup>45</sup>

Negli Stati Uniti nel periodo 1991-1999 sono state registrate 259 morti materne a seguito di complicanze infettive su un totale di 35.701.875 nati vivi<sup>46</sup> (1 caso ogni 137.845); nel periodo 1981-1991 sono state identificate 37 morti materne per infezione su 9.279.100 aborti spontanei<sup>47</sup> (1 caso su 250.786) e 25 casi di morti materne a causa di sepsi sono stati segnalati su un totale di 13.161.608 aborti chirurgici nel periodo 1988-1997<sup>46</sup> (1 caso ogni 526.464).

In una più estesa revisione della letteratura (1977-2001) non è stato evidenziato alcun caso di shock settico da infezione genitale da *Clostridium Sordellii* a seguito di aborto chirurgico.<sup>47</sup>

È stata esclusa la contaminazione del farmaco quale meccanismo che ha causato le sepsi; le donne hanno ricevuto il farmaco in cliniche diverse da differenti medici che hanno impiegato confezioni appartenenti a lotti diversi.<sup>47</sup>

Inoltre campioni di mifepristone e misoprostol appartenenti agli stessi lotti sono stati esaminati senza riscontrare contaminazione da parte di *Clostridium sordelli*.<sup>47</sup>

**7.b** Oltre ad una donna deceduta dopo aborto con mifepristone/sulprostone,<sup>48</sup> sono stati segnalati altri decessi dopo aborto farmacologico:

- Una giovane donna svedese di 16 anni deceduta per emorragia.<sup>49</sup>
- Una donna di 38 anni deceduta per la rottura tubarica a seguito di una gravidanza ectopica non riconosciuta ecograficamente, gestita a domicilio, la cui sintomatologia dolorosa è stata interpretata come dovuta all'azione delle prostaglandine.<sup>50</sup>
- Una donna deceduta a causa di una porpora trombotica trombocitopenica.<sup>51</sup>
- Due donne decedute in Gran Bretagna per "sospette reazioni fatali in associazione con Myfegine [Ru486]".<sup>52;53</sup>
- Una terza donna deceduta in Gran Bretagna.<sup>54</sup>
- Due donne decedute per infezione da *Clostridium perfringens*, di cui una dopo aborto con mifepristone/misoprostol e l'altra con laminaria e misoprostol (usato comunque nella procedura di aborto farmacologico).<sup>55</sup>
- Una donna deceduta per infezione da *Clostridium sordelli* dopo aborto farmacologico effettuato con 200 milligrammi di mifepristone e 800 microgrammi di misoprostol assunto per via orale.<sup>55</sup>
- Una donna cubana deceduta per sepsi da *Clostridium* dopo interruzione di gravidanza con solo misoprostol.<sup>56</sup>

Pur se non tutti segnalati nella letteratura medica, per la rilevanza della questione questi casi necessitano di un approfondimento, anche richiedendo relazioni dettagliate alle rispettive agenzie sanitarie nazionali.

Il tasso complessivo d'infezioni riportato in una revisione della letteratura è stato valutato essere dello 0,92%.<sup>57</sup>

È stato segnalato un caso di endometrite sostenuta da una infezione da *Neisseria Gonorrhoeae* e *Streptococco C* dopo aborto farmacologico al 49° giorno di gestazione in una donna di 20 anni nullipara.<sup>58</sup> L'infezione, i cui sintomi sono insorti a distanza di 51 ore dalla procedura, è stata dimostrata dopo che una coltura eseguita prima dell'interruzione di gravidanza con mifepristone 200 mg./misoprostol 800 mcg vaginale era risultata negativa per *Neisseria Gonorrhoeae*. Gli autori suggeriscono uno screening per malattie sessualmente trasmesse mediante tecnica PCR a tutte le donne candidate all'aborto farmacologico, o, in alternativa, una profilassi antibiotica estesa a tutte le pazienti che si sottopongono ad aborto farmacologico.<sup>58</sup>

È interessante notare che anche in questo caso, come nella maggior parte dei decessi per sepsi da *Clostridium sordelli*, l'infezione si sia presentata con un quadro di leucocitosi in assenza di febbre.

È stato proposto il ruolo del mifepristone quale mediatore inibente della risposta immunitaria per interferenze sul cortisolo e alcune citochine.<sup>59</sup>

Mentre in Svezia e nel Regno Unito l'impiego della profilassi antibiotica è routinario,<sup>60</sup> le linee guida ACOG sostengono che non vi sono dati a sostegno dell'uso universale della profilassi antibiotica nell'aborto medico.<sup>61</sup> Secondo alcuni autori addirittura la profilassi antibiotica generalizzata verso le pazienti che si sottopongono ad aborto farmacologico potrebbe incrementare il rischio d'infezione letale da *Clostridium Sordelli*.<sup>62</sup>

**7.c** In una casistica di 645 pazienti il tasso di complicanze correlate all'aborto medico è stato del 10,2%.<sup>63</sup> I dati forniti dalla Planned Parenthood Federation of America riferiti a 95.163 aborti farmacologici effettuati nel periodo 2001-2004 (primo quarto) indicano un tasso di complicanze del 2,2/1000 casi (95% I.C. 1,9-2,5).<sup>22</sup> L'analisi delle tabelle fornite dal ministero della salute inglese indica nel periodo 1992-2006 un tasso medio di complicanze pari a 1,557/1000 (d.s. ± 0,528) per l'aborto chirurgico e 4,378/1000 (d.s. ± 2,760) per quello farmacologico a parità di età gestazionale (p=0,0006) (Fig. 7).<sup>64</sup>

In una casistica neozelandese costituita da 3.311 interruzioni di gravidanza entro il primo trimestre, di cui 390 (12%) farmacologiche, il tasso di complicanze che hanno richiesto l'ospedalizzazione è risultata dello 0,6% tra le procedure chirurgiche e dell'1,5% tra quelle farmacologiche.<sup>65</sup> (Fig. 8).

**7.d** Gli outcomes per le gravidanze successive all'aborto, teoricamente migliori per l'aborto farmacologico in ragione della prevista minore invasività e traumaticità, non sono confermate dalle risultanze degli studi, che mostrano una sovrapposibilità per quanto riguarda le gravidanze ectopiche, la percentuale di aborti spontanei, i parti pretermine e i neonati con basso peso alla nascita.<sup>66</sup>

**7.e** Le segnalazioni pervenute alla FDA dal Settembre 2000 al Settembre 2004 di eventi avversi insorti dopo l'aborto con la RU 486 comprendono 237 casi di emorragia e tra questi 42 tali da minacciare la vita della donna, 7 casi di shock settico, di cui tre



mortali, 513 interventi chirurgici, di cui 235 eseguiti in urgenza, 11 casi di rottura tubarica, 66 casi d'infezione (Fig. 9).<sup>67</sup>

**7.f** Negli Stati Uniti è stata costituita una commissione d'indagine sul mifepristone. Nel corso delle audizioni il direttore del Centro per la Valutazione e le Ricerche sui Farmaci della FDA dal 1994 al 2005, responsabile del settore durante tutto l'iter di approvazione e di sorveglianza della pillola abortiva, ha aggiornato a 950 il numero degli eventi avversi segnalati all'FDA e a 7 le donne decedute in USA dopo aver assunto uno dei due farmaci abortivi.<sup>68</sup>

Sulla base delle evidenze prodotte lo staff della presidenza ha stilato un rapporto in cui si accusa esplicitamente di negligenza la FDA e si richiede il ritiro del farmaco dal mercato USA per la sua pericolosità.<sup>69</sup>

## 8. LA TOLLERABILITA'

**8.a** Dolori e crampi, nausea, debolezza, cefalea, vertigini sono gli effetti collaterali più comuni, riportati rispettivamente nel 93,2%, 66,6%, 54,7%, 46,2% e 44,2% dei casi di aborto farmacologico.<sup>70</sup>

La durata media del sanguinamento è di 14-17 giorni,<sup>32;68;69</sup> con un intervallo di 1-69 giorni.<sup>29;71-73</sup> La perdita di sangue per almeno 30 giorni è stata rilevata in uno studio nel 9% dei casi.<sup>29</sup> Circa il 50% delle donne presenta sanguinamento nelle 48 ore che precedono la somministrazione del misoprostol.<sup>29;32</sup> Il 5% delle emorragie si verifica al di fuori del periodo di osservazione in ospedale (2,7% prima delle prostaglandine e 2,3% dopo la dimissione dalla clinica)<sup>39</sup> ed emorragie massive sono state segnalate anche a distanza di 40 giorni dalla somministrazione di prostaglandine.<sup>74</sup>

L'eccessiva emorragia può essere legata alla mancata soppressione corticomedata indotta dal mifepristone dell'ossido nitrico.<sup>75</sup> Zou e coll. hanno riportato nella loro revisione di 101 pubblicazioni per il centro Cochrane cinese che rispetto a quello chirurgico, l'aborto farmacologico presenta rischi relativi di sanguinamento, dolore addominale, febbre, vertigini e di durata del sanguinamento pari a 3,27 (I.C. 95% 1,14-9,38), 1,63 (I.C. 95% 1,14-2,34), 1,58 (I.C. 95% 1,03-2,44) 1,36 (I.C. 95% 1,06-1,75) e 6,49 (I.C. 95% 6,08-7,80), rispettivamente (Fig. 12).<sup>76</sup>

Altri autori hanno dimostrato tassi di sanguinamento profuso o prolungato nell'aborto farmacologico rispettivamente nell'8,9% e 80,5% degli aborti farmacologici contro il 4,8% e 25,8% delle procedure chirurgiche.<sup>39</sup> La maggiore durata del sanguinamento nell'aborto medico è risultata di 9,6 giorni (95% I.C. 6,8-12,4), sebbene non siano state evidenziate differenze significative nel tasso plasmatico di emoglobina.<sup>38</sup>

La emotrasfusione si rende necessaria nello 0,16% dei casi.<sup>77</sup>

**8.b** Il dolore severo è riportato dalle donne nel 43% delle procedure entro i 49 giorni, nel 53% delle procedure effettuate tra il 50° e il 56° giorno e nel 54% delle procedure effettuate tra il 57° e il 63° giorno di gestazione.<sup>29</sup>

Nella casistica di Spitz e coll. il 68% delle donne hanno ricevuto almeno un analgesico e al 26% sono stati somministrati oppioidi.<sup>29</sup>

Elementi predittivi per livelli elevati di dolore connesso con l'aborto medico sono: l'età gestazionale, la nulliparità, la razza bianca e la giovane età della gravida.<sup>78</sup> Nonostante la somministrazione di analgesici, narcotici e paracetamolo avvenga al momento della somministrazione delle prostaglandine nel 75% delle procedure di aborto farmacologico,<sup>79</sup> in uno studio controllato con placebo un dolore definito "severo", corrispondente a punteggi di 9 o 10 in una scala da 0 a 10, era lamentato dal 23,4% delle donne e il livello medio di dolore era indicato con un punteggio di 6,2 (Fig.10).<sup>78</sup> Nello stesso studio la somministrazione preventiva di ibuprofene, o l'associazione paracetamolo + codeina non si sono mostrate efficaci nel prevenire o ridurre il dolore.<sup>76</sup> Sebbene le donne che scelgono l'aborto farmacologico abbiano un'aspettativa di minore dolore rispetto a quello chirurgico,<sup>39;80</sup> tale attesa resta spesso non confermata dopo la procedura (RR 7,4; 95% I.C. 4,7-11,5) (Fig. 11).<sup>39</sup> Diarrea, vomito e nausea severi sono stati riscontrati rispettivamente nel 3%, 10% e 20% dei casi.<sup>29</sup> La somministrazione di 4 milligrammi di loperamide e 500 milligrammi di acetaminofene prima dell'assunzione di 800 microgrammi di misoprostol ha ridotto in uno studio aperto l'uso di analgesici oppiacei (OR 0,22; 95% I.C. 0,06-0,73; p=0,01) e di diarrea (OR 0,38; 95% I.C. 0,20-0,73; p=0,003). Non sono state notate riduzioni circa la comparsa di febbre, brividi o l'incidenza di vomito.<sup>81</sup>

**8.c** Oltre al sanguinamento gli eventi allergici sono complicanze relativamente frequenti dell'aborto farmacologico.<sup>80</sup>

Secondo l'esperienza cinese le reazioni allergiche al mifepristone e al misoprostol non sono rare e si manifestano con edema del viso, arrossamenti cutanei e prurito, parestesie di piedi e mani e shock allergico.<sup>80</sup>

**8.d** Per quanto riguarda la tollerabilità psicologica, alcuni autori non hanno evidenziato alcuna differenza a breve termine nei livelli di umore ed ansia tra le donne che si sottoponevano ad aborto farmacologico e chirurgico.<sup>82</sup> In una differente serie di 363 donne l'aborto chimico è stato riferito come più stressante, in particolare la vista dell'embrione abortito (56% delle donne) si associa ad una maggiore frequenza di effetti psicologici negativi (incubi, flashbacks, pensieri intrusivi relativi all'esperienza).<sup>83</sup>

Prima della procedura i livelli d'ansia sono più elevati nell'aborto chirurgico rispetto a quello farmacologico, mentre dopo la procedura le donne che abortiscono farmacologicamente mostrano maggiori livelli d'ansia, oltre a maggiore e significativa caduta dell'autostima.<sup>84</sup>

L'accettabilità dell'aborto farmacologico diminuisce con l'aumentare dell'età gestazionale, l'insorgenza di sanguinamento prolungato, l'insuccesso della procedura e i livelli di ansia esperiti.<sup>85</sup>

Il supposto ruolo protettivo nei confronti della flessione dell'umore post-abortiva svolto dall'attività anticortisolica del mifepristone non è stato confermato clinicamente.<sup>86</sup>

Mancano tuttavia studi con follow-up adeguato a valutare eventuali differenze psicopatologiche a lungo termine delle diverse metodiche abortive.<sup>87-91</sup>

**8.e** Le donne esprimono un apprezzamento per la possibilità di poter scegliere tra i due metodi.<sup>92</sup> La verifica delle preferenze delle donne incluse nel processo di randomizzazione mostra risultati contraddittori.<sup>93-96</sup>

## 9. SCHEMI DI TRATTAMENTO

**9.a** L'associazione mifepristone/misoprostol è stata somministrata secondo una moltitudine di schemi di trattamento che ha visto l'impiego di diversi approcci posologici, la variazione nell'intervallo di tempo tra la somministrazione dell'antiprogestinico e dei prostaglandinici, la differenziazione delle vie di somministrazione delle prostaglandine in una serie di possibili combinazioni nella ricerca di uno schema che unisse il massimo di efficacia abortiva, tollerabilità, semplicità nella procedura e contenimento dei costi.

200 milligrammi di mifepristone hanno la stessa efficacia rispetto alla dose approvata dalla FDA di 600 milligrammi quando somministrata in associazione ad un analogo prostaglandinico.<sup>29;97-99</sup>

La revisione dell'Istituto Cochrane effettuata su 4 trials conferma la sovrapposibilità di efficacia di 200 e 600 milligrammi di mifepristone (RR 1,07; 95% I.C. 0,87-1,32).<sup>100</sup>

Il misoprostol può essere somministrato oralmente, per via sublinguale, vaginale, o rettale.<sup>13</sup>

**9.b** In una casistica randomizzata di 1144 donne, dopo la somministrazione di 200 milligrammi di mifepristone la somministrazione di 400microgrammi x 2 (a distanza di 2 ore) per os di misoprostol ha avuto un'efficacia complessiva del 95% rispetto al 99% di efficacia di 800 microgrammi per via vaginale (p=0,001).<sup>101</sup>

La somministrazione del misoprostol per via vaginale mostra una maggiore efficacia abortiva rispetto alla via orale.<sup>102</sup>

Nella revisione dell'Istituto Cochrane il tasso di fallimenti a seguito della somministrazione orale del misoprostol è triplo rispetto a quello verificatosi con la somministrazione vaginale (RR 3,00; 95% I.C. 1,44-6,24) e può essere associato ad un maggior numero di effetti collaterali quali nausea e diarrea.<sup>100</sup>

In uno studio effettuato randomizzando 224 donne a ricevere entro i primi 63 giorni di gravidanza 200 milligrammi di mifepristone e dopo 48 ore 800 microgrammi di misoprostol per via sublinguale (112 donne) o vaginale (112 donne), l'aborto completo si è verificato rispettivamente nel 98,2% (95% I.C. 93-99%) e 93,8% (95% I.C. 88-97%) dei casi. Febbre, brividi e sintomi gastro-intestinali sono risultati più frequenti nel gruppo che ha ricevuto il misoprostol per via sublinguale.<sup>103</sup>

In uno studio condotto su donne entro i primi 63 giorni di gravidanza, a distanza di 36-48 ore dalla somministrazione di 200 milligrammi di mifepristone per os, 96 donne sono state sottoposte ad aborto farmacologico mediante 600 microgrammi di misoprostol sublinguale, 53 donne hanno ricevuto 800 microgrammi di misoprostol per via vaginale. Non vi è stata differenza nel grado di soddisfazione (77% contro 68%; p=0,25). Le donne nel gruppo sublinguale hanno manifestato con maggiore frequenza vomito (p=0,03), diarrea (p=0,02), sapore sgradevole in bocca

( $p=0,0001$ ), mentre quelle nel gruppo vaginale hanno riferito più frequentemente cefalea ( $p=0,002$ ).<sup>104</sup>

In uno studio simile condotto su 340 donne, dopo la somministrazione di 200 milligrammi di mifepristone per os, dopo 36-48 ore 171 donne hanno assunto 600 microgrammi di misoprostol per via sublinguale e 169 donne 800 microgrammi per via vaginale. Una seconda dose di misoprostol pari a 400 microgrammi è stata somministrata dopo 3 ore (per via sublinguale o vaginale). Le percentuali di soddisfazione, incertezza e insoddisfazione sono risultate del 70%, 18% e 12% nel gruppo ad assunzione sublinguale e del 68%, 28% e 4% nel gruppo ad assunzione vaginale ( $p=0,02$ ). Non è risultata differenza nel tasso di revisione chirurgica (1,9% contro 2,6%;  $p=0,70$ ). Nel gruppo con misoprostol sublinguale è stata osservata una maggiore incidenza di diarrea ( $p<0,01$ ), brividi ( $p<0,01$ ) e gusto sgradevole in bocca ( $p<0,01$ ).<sup>105</sup>

**9.c** In una revisione della letteratura i risultati di quattro studi non hanno dimostrato differenze significative nella somministrazione del misoprostol per via vaginale (800 microgrammi) dopo 1 giorno, anziché i 2 giorni approvati dalla FDA. Il solo studio esaminato nella revisione riguardante l'intervallo di 6-8 ore tra la somministrazione di mifepristone e misoprostol non ha dimostrato differenze significative.<sup>106</sup>

Diversamente in un più recente studio, al follow-up effettuato in settima giornata dopo la somministrazione di 800 microgrammi di misoprostol per via vaginale, il successo abortivo era del 79% nelle donne che avevano assunto le prostaglandine 6 ore dopo il mifepristone e del 92% in quelle che avevano assunto le prostaglandine dopo 36-48 ore, con tassi complessivi di efficacia pari a 89% e 96% rispettivamente nei due gruppi (RR=0,92; 95%I.C. 0,84-0,98). Ripetere le dosi di misoprostol o l'intervento chirurgico è stato necessario nell'11% delle donne del braccio con intervallo di 6 ore e nel 4% nel gruppo con intervallo di 36-48 ore. La gravidanza è proseguita nel 2% e nell'1% dei casi, rispettivamente. I dati indicano dunque nel complesso una minore efficacia del regime con intervallo breve tra mifepristone e prostaglandine.<sup>107</sup>

## 10. ABORTO A DOMICILIO

La dimissione della donna dopo la somministrazione del mifepristone comporta l'espulsione dell'embrione fuori dall'ospedale anche prima della somministrazione di prostaglandine nel 2-5% delle donne.<sup>28;29;102;108</sup>

Le donne possono auto-somministrarsi il misoprostol a domicilio; in alcuni studi aperti condotti in assenza di gruppo di controllo la procedura è riferita essere accettabile dal 90-96% delle donne.<sup>32;71;99;108;109</sup>

Il campione studiato da Fiala e coll.<sup>109</sup> non presentava pazienti con meno di 20 anni, le donne alla prima gravidanza erano solamente il 3% e le donne con precedenti di aborto volontario erano il 59%; si tratta di una popolazione non omogenea rispetto alla popolazione che in Svezia si sottopone ad interruzione di gravidanza, dove le donne alla prima gravidanza rappresentano il 40,2% e la popolazione con precedenti di abortività è il 36,6%.<sup>110</sup> In uno studio francese dalle 161 donne studiate

retrospettivamente l'assunzione delle prostaglandine a domicilio era scelta dal 73,2% del campione con una relazione con l'età (52% tra le pazienti di 18-19 anni e 100% tra quelle oltre i 35 anni).<sup>74</sup> Durante la permanenza a domicilio la comparsa di sanguinamento è stata riferita in uno studio nel 62% dei casi,<sup>71</sup> in un altro studio 746 su 933 donne (80%) hanno riferito un sanguinamento assente o minimo prima delle prostaglandine durante la procedura eseguita a domicilio, con un tasso di accettabilità degli effetti collaterali dell'85%.<sup>32</sup>

In uno studio aperto nausea, vomito e dolori addominali si sono presentati dopo la somministrazione del mifepristone, ma prima delle prostaglandine rispettivamente nel 37,6%, 15,9% e 38,8% delle pazienti (Fig.13).<sup>39</sup>

In un altro studio condotto in assenza di gruppo di controllo 90 donne su 105 hanno espresso un grado di soddisfazione maggiore di 7 in una scala da 0 a 10.<sup>111</sup> La soddisfazione è risultata variare in maniera significativa col malessere ed il dolore provato.<sup>111</sup>

Uno studio multicentrico condotto per l'OMS su 2.219 donne che si sono sottoposte ad aborto farmacologico entro i primi 63 giorni di gravidanza in clinica ha rilevato che per un eventuale futuro intervento d'interruzione di gravidanza farmacologica il 23% avrebbe scelto la procedura domiciliare, contro il 70% che manifestava preferenza per una struttura sanitaria.<sup>112</sup> In un diverso studio condotto in Francia la somministrazione delle prostaglandine a domicilio si è associata ad un tasso di fallimenti del 6,2%, di consulenze urgenti del 5,7%, di visite non programmate del 5% e di consulenze specialistiche disposte dal medico del 5%.<sup>113</sup>

Nello stesso studio la somministrazione dei farmaci abortivi in assenza di ricovero ospedaliero fino ad aborto avvenuto si associa ad una perdita del 21,7% dei pazienti alla visita di controllo.<sup>113</sup>

In una diversa indagine il 18% delle donne non si sono presentate alla visita di controllo. Di queste una parte sono state contattate telefonicamente, ma le donne completamente perse al follow-up sono risultate il 9,3%.<sup>74</sup> Un dato molto simile (9,8%) è stato riscontrato in una diversa valutazione retrospettiva di vaste proporzioni (Fig. 15).<sup>30</sup>

I risultati dei giudizi sull'accettabilità della procedura domiciliare<sup>114;115</sup> possono essere inficiati da un bias di selezione e pertanto devono essere controllati mediante studi randomizzati.<sup>115</sup>

In uno studio che ha controllato il grado di soddisfazione delle donne col luogo di espulsione dell'embrione è risultato che l'espulsione al di fuori dell'ospedale si associa a livelli significativamente inferiori di soddisfazione (83% di soddisfazione se l'espulsione avviene in clinica, 74% se a casa, 71% se altrove, 57% se non la donna non sa indicare il luogo dell'avvenuta espulsione;  $p \leq 0,001$ ) (Fig.14).<sup>116</sup>

Il Consiglio Superiore di Sanità ha sostenuto che: *«alla luce delle conoscenze disponibili i rischi per l'interruzione farmacologica della gravidanza si possono considerare equivalenti ai rischi dell'interruzione chirurgica solo se l'interruzione di gravidanza avviene totalmente in ambiente ospedaliero»*.<sup>117</sup>

Lo stesso ministro della salute in uno specifico intervento in risposta ad un'interrogazione parlamentare ha riferito: *«Il parere del 20 dicembre 2005 (del Consiglio Superiore di Sanità n.d.r.) riporta testualmente che l'associazione di mifepristone e di misoprostolo debba essere somministrata in ospedale pubblico o in*



*altra struttura prevista dalla predetta legge n. 194 del 1978 e che la donna debba essere trattenuta... fino ad aborto avvenuto».*<sup>118</sup>

## 11. GRADIMENTO DELLE DONNE

La soddisfazione delle donne raccolta dopo la procedura di aborto farmacologico è in genere elevata.<sup>119;120;121</sup>

In una revisione di 9 trials clinici le donne scelgono l'aborto medico perché ritenuto meno doloroso rispetto a quello chirurgico (OR = 466,51; 95% I.C.: 91,37 - 2381,88).<sup>93</sup>

Dopo la procedura non vi sono differenze significative nel grado di soddisfazione delle donne rispetto alle due metodiche ( $p = 0,89$ ).<sup>93</sup>

Secondo la stessa revisione l'aborto farmacologico come metodo per un eventuale secondo aborto, o da consigliare ad un'amica è indicato come metodo di scelta con maggiore frequenza rispetto a quello chirurgico (OR e 95% I.C. = 2,72; 2,13-3,47 e 4,19; 2,16-11,16, rispettivamente).<sup>93</sup>

Uno studio con disegno comprendente un braccio non randomizzato ed un altro randomizzato ha dimostrato un significativo maggior gradimento delle donne per l'aborto chirurgico entro i primi 63 giorni di gestazione rispetto a quello farmacologico (mifepristone 600 mg + gemeprost 1 mg), sia nel gruppo non randomizzato (92% versus 82%;  $p < 0,0001$ ), che in quello con randomizzazione (94% versus 68%;  $p < 0,001$ ).<sup>93</sup>

Nello studio di Slade e coll. la stessa procedura sarebbe stata nuovamente scelta dal 53% delle donne sottoposte ad aborto farmacologico e dal 77% delle donne sottoposte ad aborto chirurgico.<sup>83</sup>

Il fallimento dell'aborto farmacologico si associa ad una riduzione del grado di soddisfazione delle donne (dal 79% al 32%).<sup>116</sup>

La soddisfazione con la procedura medica è risultata inversamente correlata con l'età gestazionale, l'intensità del dolore, la presenza di nausea, vomito, vertigini, effetti la cui presenza non condiziona l'accettabilità dell'aborto chirurgico.<sup>94</sup> Le donne che subiscono un fallimento abortivo col metodo farmacologico sono meno soddisfatte di quelle il cui fallimento è successivo a quello chirurgico (17% vs. 62%;  $p < 0,05$ )<sup>94</sup> e con maggiore frequenza riferiscono che la procedura è stata deludente (71,2% vs. 20,1%;  $p < 0,05$ ).<sup>121</sup>

La somministrazione di misoprostol per via orale è preferita dalle donne rispetto a quella vaginale.<sup>102</sup>

Non desta certo sorpresa il desiderio espresso da parte delle donne di poter scegliere tra due metodi abortivi così diversi,<sup>83;92</sup> come peraltro avviene in altri campi della medicina,<sup>122</sup> dove la stessa adesione a interventi che prevedono la randomizzazione è condizionata dalla presentazione dei dati preliminari.<sup>123</sup>



## 12. COMPLETEZZA DELL'ABORTO

**12.a** I metodi clinici per valutare la completezza dell'aborto medico non sono accurati.<sup>63</sup> Da qui la necessità di metodiche e protocolli in grado d'identificare con accuratezza l'esito della procedura abortiva. In uno studio l'ecografia trans vaginale effettuata dopo 2-3 settimane dalla somministrazione dei farmaci abortivi ha dimostrato di riconoscere le 5 gravidanze (su 645) che non erano state interrotte.<sup>63</sup> Tra le donne il cui utero è risultato vuoto (84,8% dei casi), nel 3,1% delle pazienti si è reso necessario effettuare l'aspirazione chirurgica o il curettage a causa di eccessivo o prolungato sanguinamento vaginale. Tra le donne il cui utero è risultato non vuoto (15,2%) la revisione chirurgica è stata effettuata nel 43,9% dei casi. Benché la probabilità d'intervento di revisione sia molto maggiore se l'ecografia dimostra l'assenza dello svuotamento uterino (OR 24,4; 95% I.C. 14,9-39,7), la bassa specificità non consente di distinguere le donne che non verranno sottoposte ad intervento chirurgico.<sup>63</sup>

Creinin e collaboratori hanno effettuato ecografie seriali 2, 7 e 14 giorni dopo la somministrazione di misoprostol, evidenziando l'assenza di correlazione tra l'incremento dello spessore endometriale e la necessità di revisione chirurgica della cavità uterina,<sup>124</sup> non confermando quindi precedenti segnalazioni di un possibile impiego di cut-off di spessore endometriale predittivi di necessità d'intervento.<sup>125</sup>

Le rilevazioni ecografiche eseguite dopo ben due settimane dall'assunzione delle prostaglandine indicano che il 52,8% delle donne può trattenere in cavità uterina una massa ecogenica che in oltre i tre quarti dei casi mostra un flusso ematico interno rilevabile mediante doppler, segno di presenza di flusso.<sup>126</sup>

Allo stato attuale non sono disponibili, né sono stati descritti standards per la valutazione del successo del trattamento. Benché vari metodi siano stati usati in ambito clinico.<sup>27</sup> Non vi sono linee guida accettate per l'interpretazione dei dati ecografici rilevati al follow-up.<sup>127</sup> Alcuni pazienti si presentano con un endometrio ispessito nonostante l'avvenuta espulsione, esponendosi così ad una revisione chirurgica non necessaria.<sup>128</sup>

**12.b** Diversi studi hanno impiegato misurazioni seriali dei livelli di hCG per determinare gli esiti al follow-up. Vi sono però ampie oscillazioni nei livelli basali di hCG che rendono difficile l'interpretazione in assenza di una determinazione basale per ogni paziente. Può essere necessario un lungo periodo per assicurare la maggioranza delle pazienti del successo dell'aborto.<sup>127</sup>

Alcuni centri utilizzano come cut-off 1000 mUI/ml,<sup>129</sup> altri 500 mUI/ml,<sup>130</sup> sono stati inoltre proposti cut-off al 30 e 40% dei valori iniziali.<sup>131;132</sup>

Un recente studio multicentrico condotto su 1.080 donne sottoposte ad aborto farmacologico hanno dimostrato dopo due settimane scarsa accuratezza (0,3% di falsi negativi e 65,8% di falsi positivi) dell'impiego di un test ad alta sensibilità per l'hCG e risultati pressoché sovrapponibili usando un test a bassa sensibilità.<sup>133</sup>

In uno studio condotto su 255 donne sono state dimostrate riduzioni del 99% dei livelli basali di hCG nel 99% delle procedure, ma le determinazioni sono state eseguite in un intervallo di tempo estremamente ampio dopo la somministrazione di prostaglandine (15-71 giorni).<sup>134</sup>

Le linee guida in vigore non fanno menzione di un metodo per verificare l'espulsione, né forniscono criteri per l'interpretazione dei risultati.<sup>125</sup>

**12.c** Grossman e coll. sostengono l'inutilità della visita di controllo routinaria post-abortiva, indicata solamente come un costo aggiuntivo che scoraggia le donne a ricorrere all'aborto farmacologico e sostituibile mediante una semplice consulenza telefonica.<sup>135</sup> La capacità della paziente d'indicare l'avvenuta espulsione del sacco embrionale mostra però un'alta sensibilità (96,5%), ma una bassa specificità (31,3%).<sup>136</sup> Inoltre l'assenza di follow-up clinico costringe la donna a ricercare la presenza dell'embrione tra le perdite ematiche, un'evenienza associata a maggiore distress psicologico.<sup>83</sup>

### 13. RICORSO ALL'ABORTO

I dati più aggiornati disponibili per evidenziare un eventuale maggiore ricorso all'interruzione di gravidanza a seguito della commercializzazione del mifepristone non confermano le tesi esposte da alcuni autori secondo cui il tasso di abortività rimane stabile in Francia (13 per 1000 nel 1987 e 1997), Inghilterra e Galles (16 per 1000 nel 1990 e 2000), si riduce in Svezia (dal 21 per 1000 nel 1990 al 18 per 1000 nel 1999) e aumenta in Scozia (dal 9 per 1000 nel 1990 all'11 per 1000 nel 2000).<sup>137;138</sup> Rispetto al tasso di abortività (numero donne che abortiscono/1000 donne in età fertile), per valutare un eventuale cambio di attitudine nella popolazione femminile risulta più appropriato valutare il rapporto di abortività (numero di aborti/1000 nati vivi), che risulta indipendente da eventuali modificazioni delle pratiche sessuali e contraccettive, esprimendo piuttosto l'attitudine di una gravidanza a concludersi con un aborto volontario.<sup>139</sup> In Inghilterra e Galles nel 1990 si sono registrati 706.140 nati vivi,<sup>140</sup> mentre nel 2006 il numero è sceso a 669.601 nati vivi;<sup>141</sup> il numero di aborti tra la popolazione residente è stato nel 1990 pari a 173.900, mentre nel 2006 il numero è salito 193.737 interruzioni di gravidanza.<sup>142</sup> Il rapporto di abortività è quindi cresciuto del 17,5%, passando da 246,3 a 289,3 ogni 1000 nati vivi. In Svezia nel 1991 sono nati 123.737 bambini e sono stati effettuati 35.788 aborti, mentre nel 2006 sono nati 106.013 bambini a fronte di 36.045 aborti.<sup>143</sup> I rapporti di abortività sono quindi passati da 289,2 (1991) a 340 (+17,6%). In Francia il calcolo è reso arduo da modifiche nella rilevazione dei dati e nella legislazione, con un cambio nell'anno 1997 nella metodologia di elaborazione dei dati.<sup>144</sup> La fonte DREES fornisce per il 1990, anno in cui l'impiego dell'aborto farmacologico era pari al 14% delle procedure,<sup>145</sup> la cifra di 197.406 aborti.<sup>146</sup> Nel 2004 sono stati censiti 210.664 aborti,<sup>147</sup> di cui il 42% con metodo farmacologico.<sup>147</sup> I nati vivi sono stati 762.407 nel 1990 e 767.816 nel 2004.<sup>148</sup> Di nuovo il rapporto di abortività è cresciuto da 258,9 a 274,4 ogni 1000 nati vivi (+6%). In Scozia gli aborti sono stati 10.219 nel 1990 e 12.603 nel 2005<sup>149</sup> a fronte di 65.973 nati vivi nel 1990<sup>150</sup> e 52.721 nel 2005.<sup>151</sup> Il rapporto di abortività è quindi aumentato da 154,9 a 239 ogni 1000 nati vivi (+54,3%). (Fig.16). Il rapporto di abortività si correla positivamente con la percentuale di aborti farmacologici in Inghilterra e Galles ( $R=0,748$ ;  $R^2=0,559$ ;  $p=0,0009$ ), Svezia ( $R=0,730$ ;  $R^2=0,533$ ;  $p=0,0030$ ) e Scozia ( $R=0,950$ ;  $R^2=0,903$ ;  $p<0,0001$ ). In Francia la correlazione tra

le due variabili sfiora la significatività statistica ( $R=0,525$ ;  $R^2=0,276$ ;  $p=0,0538$ ) (Fig. 17).<sup>152</sup> Il ruolo dell'aborto farmacologico nella genesi di questi risultati non è ancora stabilito, sono pertanto necessarie ulteriori indagini in merito.

## 14. CONCLUSIONI

Le evidenze disponibili in letteratura indicano che l'interruzione di gravidanza farmacologica si caratterizza per un profilo di sicurezza inferiore rispetto al metodo chirurgico, a parità di età gestazionale.

Alcuni eventi avversi associati all'impiego dell'aborto medico sono esorditi a distanza di tempo dalla procedura, insorgendo subdolamente e progredendo rapidamente verso l'exitus.

Il complesso dei dati di letteratura non indica per il metodo farmacologico rispetto a quello chirurgico un maggiore grado di tollerabilità che anzi, in relazione ad alcuni indici risulta inferiore.

L'interruzione di gravidanza farmacologica si caratterizza per un'efficacia statisticamente inferiore rispetto al metodo chirurgico, pertanto una percentuale sensibile di pazienti viene sottoposta ad una duplice procedura abortiva.

La maggiore durata della procedura abortiva farmacologica, assieme all'elevato numero di pazienti persi al follow-up rende più problematico il controllo delle possibili complicanze.

La bassa qualità degli studi, spesso caratterizzati per l'assenza di randomizzazione e la contraddittorietà dei risultati, rendono difficoltosa l'interpretazione dell'accettabilità del metodo.

Il possibile incremento del ricorso all'interruzione di gravidanza, verificatosi dopo l'introduzione del mifepristone in alcuni paesi, rende necessario procedere ad ulteriori indagini.

## Bibliografia

1. Agenzia Adnkronos: <http://www.adnkronos.com/IGN/Cronaca/?id=1.0.1549518022> (accesso del 18-11-2007)
2. Norme per la tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza. Legge 22 maggio 1978, n. 194 (articolo 15).
3. Heikinheimo O, Kekkonen R, Lähteenmäki P. The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogesterin action. *Contraception*. 2003 Dec;68(6):421-6.
4. Mifeprex scheda tecnica: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/020687s010-lbl.htm> (accesso del 18-11-2007)
5. Spitz IM, Bardin CW. Clinical pharmacology of RU-486 – an antiprogesterin and antiglucocorticoid. *Contraception*. 1993b. 48: 403-444.
6. Trupin SR. Medical Abortion: Overview and Management. *Medscape General Medicine* 4(1), 2002. [http://www.medscape.com/viewarticle/429755\\_print](http://www.medscape.com/viewarticle/429755_print) (accesso del 18-11-2207).
7. Zieman M, Fong SK, Benowitz N.L, Bankster D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet. Gynecol.* 1997;90:88–92.
8. Pons JC, Imbert MC, Elefant E, Roux C, Herschkorn P, Papiernik E. Development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1991; 338: 763.
9. Sentilhes L, Patrier S, Chouchene S, et al. Amniotic Band Syndrome with Limb Amputation after Exposure to Mifepristone in Early Pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2007;22: 51-4.
10. da Silva Dal Pizzol T, Knop FP, Mengue SS. Prenatal exposure to misoprostol and congenital anomalies: systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2006 Nov;22(4):666-71.
11. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 342: 946-56.
12. Sitruk-Ware R, Davey A, Sakiz E. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy. *Lancet* 1998;352:323.
13. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Oct 24.
14. Sitruk-Ware R, Spitz IM. Pharmacological properties of mifepristone: toxicology and safety in animal and human studies. *Contraception* 2003; 68: 409-20.
15. Cheng L, Gulmezoglu AM, Van Oel CJ, Piaggio G, Ezcurra E, Van Look PF. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD001324.
16. Lakha F, Ho PC, Van der Spuy ZM, et al. A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double-blind, randomized controlled trial of mifepristone and progestogen-only pill (levonorgestrel). *Hum Reprod* 2007; 22: 2428-36.
17. Fedele L, Berlanda N. Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004; 9:167-77.
18. Sartor O, Cutler GB Jr. Mifepristone: treatment of Cushing's syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1996; 39: 506-10.
19. Koivisto-Korander R, Leminen A, Heikinheimo O. Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 512-4.
20. Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest* 2006; 24: 727-33.
21. WHO. Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. Geneva: WHO; 2003. [www.who.int/reproductive-health/publications/safe\\_abortion/safe\\_abortion.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/safe_abortion/safe_abortion.pdf) (accesso del 18-11-2007)
22. Henderson JT, Hwang AC, Harper CC, Stewart FH. Safety of mifepristone abortions in clinical use. *Contraception*. 2005 Sep;72(3):175-8.
23. WHO. Essential medicines for reproductive health: guiding principles for their inclusion on national medicines lists. March 2006. [http://www.who.int/reproductive-health/publications/essential\\_medicines/emls\\_guidingprinciples.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/essential_medicines/emls_guidingprinciples.pdf) (accesso del 18-11-2007)
24. Fiala C. Improving Medical Abortion. Using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. Stockholm 2005. Karolinska University Press, 1<sup>st</sup> repr. 2006. page 24.
25. <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/DisplayDoc.asp?DocumentID=617> (accesso del 1-12-2007)
26. Winikoff B, Ellertson C, Clark S. Analysis of failure in medical abortion. *Contraception* 1996;54:323-7.
27. Trussell J, Ellertson C. Estimating the efficacy of medical abortion. *Contraception* 1999;60:119-35.
28. Peyron R, Aubéy E, Targosz V, Silvestre L, Renault M, Elkik F, Leclerc P, Ulmann A, Baulieu EE. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *N Engl J Med.* 1993 May 27;328(21):1509-13.
29. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med.* 1998 Apr 30;338(18):1241-7.
30. Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. *Contraception*. 2000 Dec;62(6):297-303.
31. Garbin O, Vayssiere C, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Consistency of medical abortion efficacy from 5 through 14 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006 Nov;129(1):36-40.
32. Schaff EA, Eisinger SH, Stadius LS, Franks P, Gore BZ, Poppema S. Low-dose mifepristone 200 mg and vaginal misoprostol for abortion. *Contraception*. 1999 Jan;59(1):1-6.
33. Li CL, Wei M, Fu MF, Li M. Clinical study of terminating biochemical pregnancy and early clinical pregnancy with mifepristone and misoprostol. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2007 Aug;42(8):542-5 [abstract].

34. Kahn JG, Becker BJ, Maclsaal L, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000; 61: 29-40.
35. R. Puccetti, dati non pubblicati, su dati forniti dalla Regione Toscana.
36. Winikoff B, Sivin I, Coyaji KJ, Cabezas E, Xiao B, Gu S, Du MK, Krishna UR, Eschen A, Ellertson C. Safety, efficacy, and acceptability of medical abortion in China, Cuba, and India: a comparative trial of mifepristone-misoprostol versus surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Feb;176(2):431-7.
37. Say L, Kulier R, Gülmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD003037.
38. Jensen JT, Astley SJ, Morgan E, Nichols MD. Outcomes of suction curettage and mifepristone abortion in the United States. A prospective comparison study. *Contraception.* 1999 Mar;59(3):153-9.
39. Ngoc BNTN, Winikoff B, Clark S, Ellertson C, Am KN, Hieu Dt, Elul B. Safety, efficacy and acceptability of mifepristone-misoprostol medical abortion in Vietnam. *Int Fam Plan Perspect* 1999 25(1):10-14&33.
40. Hedley A, Ellertson C, Trussell J, Turner AN, Aubény E, Coyaji K, Ngoc NT, Winikoff B. Accounting for time: insights from a life-table analysis of the efficacy of medical abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Dec;191(6):1928-33.
41. Greene MF. Fatal infections associated with mifepristone induced abortion. *N Engl J Med* 2005; 353: 2317-8.
42. Bartlett LA, Berg C, Shulman HB, et al. Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;103:729-737.
43. Sinave C, Le Tempplier G, Blouin D, Léveillé F, Deland E. Toxic shock syndrome due to *Clostridium sordellii*: a dramatic postpartum and postabortion disease. *Clin Infect Dis.* 2002 Dec 1;35(11):1441-3.
44. WHO. Frequently asked clinical questions about medical abortion. 8. What is the recommended regimen for medical abortion? p. 17 [http://www.who.int/reproductive-health/publications/medical\\_abortion/faq.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/medical_abortion/faq.pdf) (accesso del 18-11-2007).
45. Sternberg EM, Hill JM, Chrousos GP, Kamilaris T, Listwak SJ, Gold PW, Wilder RL. Inflammatory mediator-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation is defective in streptococcal cell wall arthritis susceptible Lewis rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Apr;86(7):2374-8.
46. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, Poukens V, Whiteman DB, Iton A, Cheung M, Dassey DE, Shieh WJ, Zaki SR. Fatal toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med.* 2005 Dec 1;353(22):2352-60.
47. Fischer M. "Clostridium sordellii toxic shock syndrome following medical abortion". Center for Drug Evaluation and Research. <http://www.fda.gov/cder/meeting/clostridial/fisher.pdf> (accesso del 1-12-2007)
48. A death associated with mifepristone/sulprostone. *Lancet* 1991;337:969-970.
49. LifeSite: More Information on RU-486 Death of Swedish 16-Year Old Girl. <http://www.lifesite.net/ldn/2004/mar/04031601.html> (accesso del 18-11-2007).
50. Hall C. CNSNEWS.COM. Lawsuit Alleges Medical Malpractice in RU-486-Related Death. <http://www.cnsnews.com/ViewCulture.asp?Page=%5CCulture%5Carchive%5C200209%5CCUL20020903a.html> (accesso del 18-11-2007).
51. Chung LW, Yeh SP, Hsieh CY, Chiu CF. Thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to mifepristone in a patient of medical termination in early pregnancy. *Ann Hematol.* 2007 May;86(5):385-6.
52. <http://www.medicalnewstoday.com/articles/5405.php>
53. <http://www.telegraph.co.uk/news/main.jhtml?xml=/news/2004/01/18/nabort18.xml&sSheet=/news/2004/01/18/ixhome.html>
54. N. 1.123 In Therapeutic Goods Amendement (Repeal of Ministerial responsibility for approval of Ru486) Bill 2005 in [http://www.aph.gov.au/Senate/committee/clac\\_ctte/Ru486/report/c01.htm](http://www.aph.gov.au/Senate/committee/clac_ctte/Ru486/report/c01.htm)
55. Cohen AL, Bhatnagar J, Reagan S, Zane SB, D'Angeli MA, Fischer M, Killgore G, Kwan-Gett TS, Blossom DB, Shieh WJ, Guarner J, Jernigan J, Duchin JS, Zaki SR, McDonald LC. Toxic Shock Associated With *Clostridium sordellii* and *Clostridium perfringens* After Medical and Spontaneous Abortion. *Obstet Gynecol.* 2007 Nov;110(5):1027-1033.
56. Renzo Puccetti. *Avvenire*. «Aborto farmacologico, la 14ª vittima ancora per infezione da *Clostridium*», 19 ottobre 2006, p. 21.
57. Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception* 2004;70:183-90.
58. Lawton BA, Rose SB, Shepherd J. Atypical presentation of serious pelvic inflammatory disease following mifepristone-induced medical abortion. Lawton BA, Rose SB, Shepherd J.
59. Miech RP. Pathophysiology of mifepristone-induced septic shock due to *Clostridium sordellii*. *Ann Pharmacother.* 2005 Sep;39(9):1483-8.
60. Baulieu EE. Deaths from *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J Med.* 2006 Apr 13;354(15):1645-7.
61. ACOG. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines of obstetrician-gynecologists. Number 67, October 2005. Medical management of abortion. *Obstet Gynecol.* 2005 Oct;106(4):871-82.
62. Soper D. "Emerging Clostridial Disease Workshop" FDA/CDC Conference, Atlanta, May 11, 2006.
63. Acharya G, Haugen M, Bråthen A, Nilsen I, Maltau JM. Role of routine ultrasonography in monitoring the outcome of medical abortion in a clinical setting. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Apr;83(4):390-4.
64. R. Puccetti dati in corso di pubblicazione. Per le complicitanze in Inghilterra e Galles nel periodo 1992-2001: <http://www.statistics.gov.uk/statbase/product.asp?vlnk=68>

per il 2002:



[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH\\_4069635](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH_4069635)

per il 2003:

[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH\\_4116459](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH_4116459)

per il 2004:

[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH\\_4116461](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH_4116461)

per il 2005:

[http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4136859.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4136859.pdf)

per il 2006:

[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH\\_075697](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH_075697). (accesso del 1-12-2007)

65. Goodyear-Smith F, Knowles A, Masters J. First trimester medical termination of pregnancy: an alternative for New Zealand women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2006 Jun;46(3):193-8.
66. Virk J, Zhang J, Olsen J. Medical abortion and the risk of subsequent adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):648-53.
67. Gary MM, Harrison DJ. Analysis of severe adverse events related to the use of mifepristone as an abortifacient. *Ann Pharmacother*. 2006 Feb;40(2):191-7.
68. October 2006. The Fda And Ru-486: Lowering The Standard For Women's Health <http://reform.house.gov/UploadedFiles/Woodcock%20Testimony.pdf> (accesso del 1-12-2007)
69. Staff Report "The FDA and RU-486: lowering the Standard for Women's Health". <<http://www.usccb.org/prolife/issues/ru486/RU-486Souderreport.pdf>>.
70. Shannon CS, Winikoff B, Hausknecht R, Schaff E, Blumenthal PD, Oyer D, Sankey H, Wolff J, Goldberg R. Multicenter trial of a simplified mifepristone medical abortion regimen. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):345-51.
71. Schaff EA, Stadalius LS, Eisinger SH, Franks P. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU486) for abortion. *J Fam Pract*. 1997;44:353-60.
72. McKinley C, Thong KJ, Baird DT. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Hum Reprod*. 1993;8:1502-5.
73. Thong KJ, Baird DT. Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:1004-7.
74. Hassoun D, Périn I. Ambulatory medical abortion performed in a family planning center. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006 Sep;35(5 Pt 1):483-9.
75. Miech RP. *Ann Pharmacother*. 2007 Oct 23; Pathopharmacology of Excessive Hemorrhage in Mifepristone Abortions. *Ann Pharmacother*. 2007 Oct 23 [Epub ahead of print].
76. Zou Y, Li YP, Lei ZW, Lü L, Jiang S, Li Q. Side effect of mifepristone in combination with misoprostol for medical abortion. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2004 Jan;39(1):39-42. [abstract].
77. Penney G. Treatment of pain during medical abortion. *Contraception*. 2006 Jul;74(1):45-7.
78. Kruse B, Poppema S, Creinin MD, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Aug;183(2 Suppl):S65-75.
79. Wiebe E. Pain control in medical abortion. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001 Sep;74(3):275-80.
80. Wu Shangchun. Medical Abortion in China. *JAMWA Vol.55, No.3*: 197-200.
81. Jain JK, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol combined with loperamide and acetaminophen prophylaxis. *Contraception*, 63(4): 217-21, 2001.
82. Henshaw R, Naji S, Russell I, Templeton A. Psychological responses following medical abortion (using mifepristone and gemeprost) and surgical vacuum aspiration. A patient-centered, partially randomised prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994 Nov;73(10):812-8.
83. Slade P, Heke S, Fletcher J, Stewart P. A comparison of medical and surgical termination of pregnancy: choice, emotional impact and satisfaction with care. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998 Dec; 105(12): 1288-95.
84. Ashok PW, Hamoda H, Flett GM, Kidd A, Fitzmaurice A, Templeton A. Psychological sequelae of medical and surgical abortion at 10-13 weeks gestation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Aug;84(8):761-6.
85. Ho PC. Women's perceptions on medical abortion. *Contraception*. 2006 Jul;74(1):11-5.
86. Sit D, Rothschild AJ, Creinin MD, Hanusa BH, Wisner KL. Psychiatric outcomes following medical and surgical abortion. *Hum Reprod*. 2007 Mar;22(3):878-84.
87. Cogle JR, Reardon DC, Coleman PK. Depression associated with abortion and childbirth: a long-term analysis of the NLSY cohort. *Med Sci Monit*. 2003 Apr;9(4):CR105-12.
88. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Abortion in young women and subsequent mental health. *J Child Psychol Psychiatry*. 2006 Jan;47(1):16-24.
89. Broen AN, Moum T, Bødtker AS, Ekeberg O. Predictors of anxiety and depression following pregnancy termination: a longitudinal five-year follow-up study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(3):317-23.
90. Rees DI, Sabia JJ. The relationship between abortion and depression: new evidence from the fragile families and child wellbeing study. *Med Sci Monit*. 2007 Oct;13(10):CR430-6.
91. Pedersen W. Childbirth, abortion and subsequent substance use in young women: a population-based longitudinal study. *Addiction*. 2007 Dec;102(12):1971-8.
92. Howie FL, Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Medical abortion or vacuum aspiration? Two year follow up of a patient preference trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Jul;104(7):829-33.



93. Zou Y, Liang Y, Wu SC, Li YP, Yan L, Mei L, Zhang JQ, Tong L. Study on Meta analysis regarding the acceptability of medical abortion compared with surgical abortion. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2006 Jan;27(1):68-71. (abstract).
94. Rørbye C, Nørgaard M, Nilas L, Rørbye C, Nørgaard M, Nilas L. Medical versus surgical abortion: comparing satisfaction and potential confounders in a partly randomized study. *Hum Reprod*. 2005 Mar;20(3):834-8.
95. Ashok PW, Kidd A, Flett GM, Fitzmaurice A, Graham W, Templeton A. A randomized comparison of medical abortion and surgical vacuum aspiration at 10-13 weeks gestation. *Hum Reprod*. 2002 Jan;17(1):92-8.
96. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration: women's preferences and acceptability of treatment. *mBMJ*. 1993 Sep 18;307(6906):714-7.
97. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. *BMJ*. 1993;307:532-7.
98. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. *BJOG*. 2000;107:524-30.
99. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger SH, Stadalius LS, Fuller L. Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days. *Contraception*. 2000;61:41-6.
100. Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002855.
101. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C. Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion. *Contraception*. 2001 Aug;64(2):81-5.
102. el-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med*. 1995;332:983-7.
103. Tang OS, Chan CC, Ng EH, Lee SW, Ho PC. 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. *Hum Reprod*. 2003 Nov;18(11):2315-8.
104. Hamoda H, Ashok PW, Dow J, Flett GM, Templeton A. A pilot study of mifepristone in combination with sublingual or vaginal misoprostol for medical termination of pregnancy up to 63 days gestation. *Contraception*. 2003 Nov;68(5):335-8.
105. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation. *BJOG*. 2005 Aug;112(8):1102-8.
106. Schaff E. Evidence for shortening the time interval of prostaglandin after mifepristone for medical abortion. *Contraception*. 2006 Jul;74(1):42-4.
107. Guest J, Chien PF, Thomson MA, Kosseim ML. Randomised controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol. *BJOG*. 2007 Feb;114(2):207-15.
108. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stadalius LS, et al. Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial. *JAMA*. 2000;284:1948-53.
109. Fiala C, Winikoff B, Helström L, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K. Acceptability of home-use of misoprostol in medical abortion. *Contraception*. 2004 Nov;70(5):387-92.
110. Socialstyrelsen Epidemiologiskt Centrum. Sveriges officiella statistik. (tabella 9)  
[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH\\_075697](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH_075697)
111. Jørgensen H, Qvigstad E, Jerve F, Melseth E, Eskild A, Nielsen CS. Induced abortion at home. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007 Sep 20;127(18):2367-70. (abstract).
112. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, Bártfai G, Erdenetungalag R, Gemzell-Danielsson K, Gopalan S, Horga M, Jerve F, Mittal S, Thi Nhu Ngoc N, Peregoudov A, Prasad RN, Pretnar-Darovec A, Shah RS, Song S, Tang OS, Wu SC; WHO Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG*. 2004 Jul;111(7):715-25.
113. Faucher P, Baunot N, Madelenat P. The efficacy and acceptability of mifepristone medical abortion with home administration misoprostol provided by private providers linked with the hospital: a prospective study of 433 patients. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005 Apr;33(4):220-7.
114. Clark WH, Hassoun D, Gemzell-Danielsson K, Fiala C, Winikoff B. Home use of two doses of misoprostol after mifepristone for medical abortion: a pilot study in Sweden and France. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2005 Sep;10(3):184-91.
115. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Home self-administration of misoprostol for medical abortion up to 56 days' gestation. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2005 Jul;31(3):189-92.
116. Clark S, Ellertson C, Winikoff B. Is medical abortion acceptable to all American women: the impact of sociodemographic characteristics on the acceptability of mifepristone-misoprostol abortion. *J Am Med Womens Assoc*. 2000;55(3 Suppl):177-82.
117. [http://www.camera.it/chiosco.asp?source=&position=Organi%20Parlamentari\L'Assemblea\Resoconti%20dell'Assamblea&content=/\\_dati/leg15/lavori/stenografici/framedinam.asp?sedpag=sed010/s000r.htm](http://www.camera.it/chiosco.asp?source=&position=Organi%20Parlamentari\L'Assemblea\Resoconti%20dell'Assamblea&content=/_dati/leg15/lavori/stenografici/framedinam.asp?sedpag=sed010/s000r.htm)
118. [http://www.camera.it/chiosco.asp?source=&position=Organi%20Parlamentari\L'Assemblea\Resoconti%20dell'Assamblea&content=/\\_dati/leg15/lavori/stenografici/framedinam.asp?sedpag=sed015/s000r.htm](http://www.camera.it/chiosco.asp?source=&position=Organi%20Parlamentari\L'Assemblea\Resoconti%20dell'Assamblea&content=/_dati/leg15/lavori/stenografici/framedinam.asp?sedpag=sed015/s000r.htm)

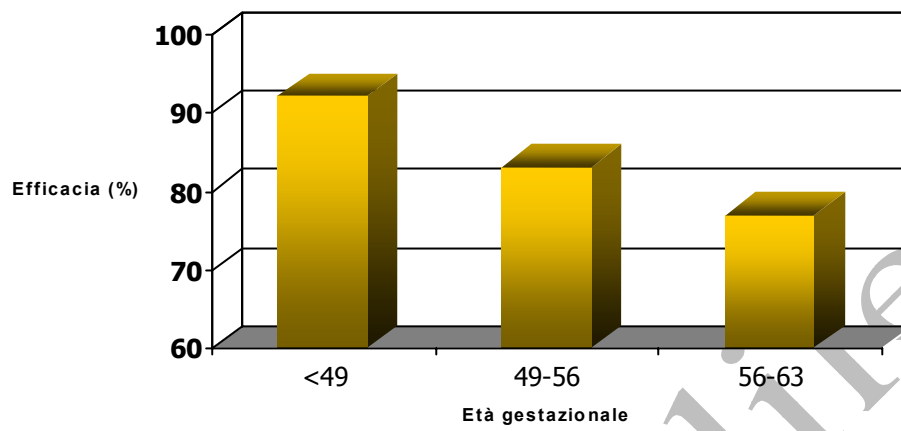
119. Abdel-Aziz E, Hassan IM, Al-Taher H. Assessment of women's satisfaction with medical termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2004 Jun;24(4):429-33.
120. Maaita ME, Prasarmann C, Smith J, Neale EJ. Women's satisfaction with medical termination. *Br J Fam Plann*. 1999 Apr;25(1):9-11.
121. Winikoff B, Ellertson C, Elul B, Sivin I. Acceptability and feasibility of early pregnancy termination by mifepristone-misoprostol. Results of a large multicenter trial in the United States. Mifepristone Clinical Trials Group. *Arch Fam Med*. 1998 Jul-Aug;7(4):360-6.
122. Harrison JD, Solomon MJ, Young JM, Meagher A, Hruby G, Salkeld G, Clarke S. Surgical and oncology trials for rectal cancer: who will participate? *Surgery*. 2007 Jul;142(1):94-101.
123. Ubel PA, Merz JF, Shea J, Asch DA. How preliminary data affect people's stated willingness to enter a hypothetical randomized controlled trial. *J Investig Med*. 1997 Dec;45(9):561-6.
124. Creinin MD, Harwood B, Guido RS, Fox MC, Zhang J. Endometrial thickness after misoprostol use for early pregnancy failure. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;86:22-6.
125. Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR Jr., Jain JK. Serum beta-human chorionic gonadotropin levels and endometrial thickness after medical abortion. *Contraception*. 2001;63:255-256.
126. Markovitch O, Tepper R, Klein Z, Fishman A, Aviram R. Sonographic appearance of the uterine cavity following administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy. *J Clin Ultrasound*. 2006 Jul-Aug;34(6):278-82.
127. Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 74 (2006) 66-86.
128. Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;109:190-5.
129. Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2 Suppl):S34- S43.
130. Gemzell-Danielsson H, Helström Abort PM. Guideline for SESAM. Stockholm (Sweden)7 Karolinska University Hospital; 2005.
131. Jourdan MC, van den Bossche MC. Usefulness of h-hCG in medical abortion [Intert des beta hCG dans l'IVG medicamentouse]. ANCIC 9th congress, France; 1991. [www.ancic.asso.fr](http://www.ancic.asso.fr).
132. Legarth J, Peen UB, Michelsen JW. Mifepristone or vacuum aspiration in termination of early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:91-6.
133. Godfrey EM, Anderson A, Fielding SL, Meyn L, Creinin MD. Clinical utility of urine pregnancy assays to determine medical abortion outcome is limited. *Contraception*. 2007 May;75(5):378-82.
134. Parashar P, Iversen OE, Midbøe G, Myking O, Bjørge L. Medical abortion in the first trimester: The use of serum hCG and endometrial thickness as markers of completeness. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Aug 16;:1-6.
135. Grossman D, Ellertson C, Grimes DA, Walker D. Routine follow-up visits after first-trimester induced abortion. *Obstet Gynecol*. 2004 Apr;103(4):738-45.
136. Rossi B, Creinin MD, Meyn LA. Ability of the clinician and patient to predict the outcome of mifepristone and misoprostol medical abortion. *Contraception*. 2004 Oct;70(4):313-7.
137. Jones RK, Henshaw SK. Mifepristone for early medical abortion: experiences in France, Great Britain and Sweden. *Perspect Sex Reprod Health* 2002; 34: 154-61.
138. Bollettino Unico del farmaco. RU486: efficacia e sicurezza di un farmaco che non c'è. XIV N.4, 2007; 156-164.
139. Bongaarts J, Westoff CF. The potential role of contraception in reducing abortion. *Stud Fam Plann*. 2000 Sep;31(3):193-202.
140. National Statistics Live births, stillbirths and infant deaths, 1975-2000  
<http://212.58.231.22/STATBASE/xsdataset.asp?vlnk=4289&More=Y> (accesso del 29-11-2007).
141. National Statistics <http://www.statistics.gov.uk/cci/nugget.asp?id=369> (accesso del 29-11-2007).
142. Department of health Abortion Statistics, England and Wales: 2006 (tabella 1)  
[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH\\_075697](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsStatistics/DH_075697) (accesso del 29-11-2007).
143. Socialstyrelsen Epidemiologiskt Centrum. Sveriges officiella statistik. (tabella 1)  
<http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/752D8D75-AD3A-4897-A83E-139F3C8164D7/8332/20074211.pdf>
144. INED. La statistique d'IVG en France, Septembre 2006.  
[http://www.ined.fr/fichier/t\\_recherche/NoteDetSimple2007/57114.pdf](http://www.ined.fr/fichier/t_recherche/NoteDetSimple2007/57114.pdf)  
<http://www.sante.gouv.fr/drees/etude-resultat/er-pdf/er348.pdf> (tab.3)
145. <http://www.sante.gouv.fr/drees/etude> (tab.1)
146. <http://www.sante.gouv.fr/drees/etude> (tab.1)
147. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE).  
[http://www.insee.fr/fr/ffc/chifcle\\_fiche.asp?tab\\_id=6](http://www.insee.fr/fr/ffc/chifcle_fiche.asp?tab_id=6)
148. ISD Scotland <http://www.isdscotland.org/isd/1919.html> [Number of abortions performed in Scotland (table)]
149. ISD Scotland [http://www.isdscotland.org/isd/files/A1\\_1999.pdf](http://www.isdscotland.org/isd/files/A1_1999.pdf) Live births and stillbirths (table A 1.1)
150. ISD Scotland <http://www.isdscotland.org/isd/1022.html> [Live and stillbirths by NHS board (table)]
151. Puccetti R. Dati in corso di pubblicazione.

# FIGURE

Promed Galileo

**Fig. 1** Efficacia dell'aborto farmacologico nelle diverse età gestazionali

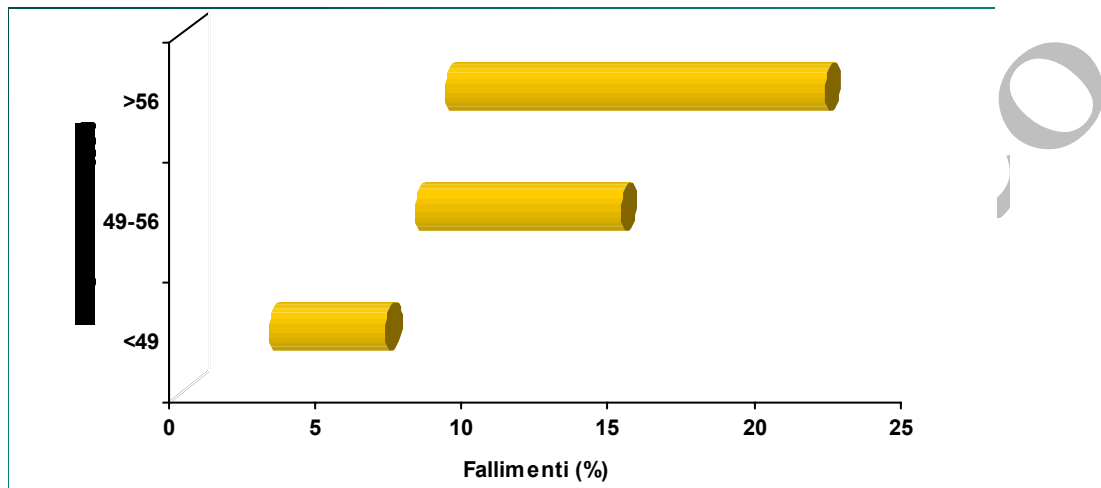
(Spitz et al. N Engl J Med. 1998)



Promed Galileo

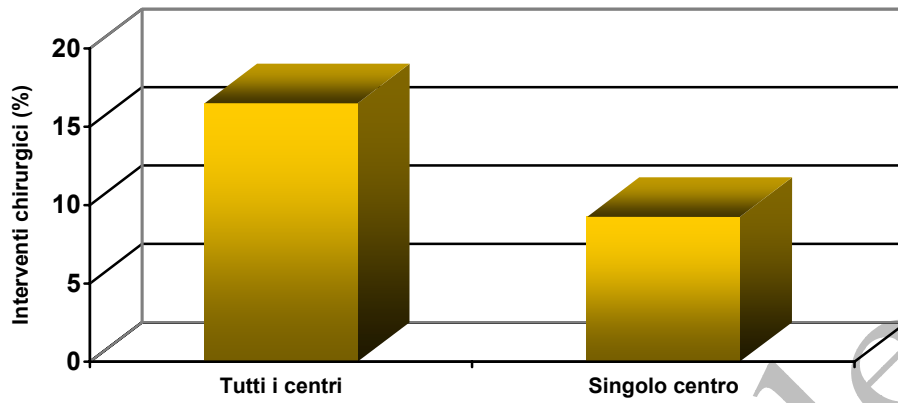
**Fig. 2** Fallimenti (%) dell'aborto farmacologico in base all'età gestazionale

(Kahn JG et al. Contraception. 2000)



Promed Galileo

**Fig. 3** Toscana Dic 2005-2006. Media interventi chirurgici dopo aborto farmacologico (%)

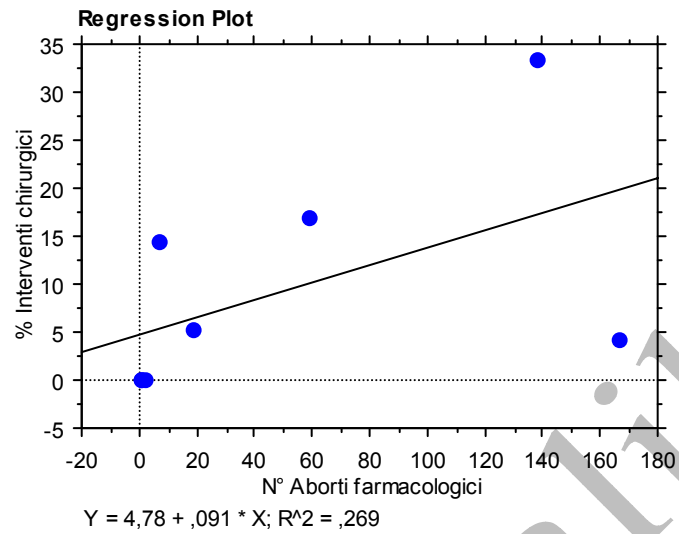


Promed Galileo



**Fig. 4** Toscana: % interventi chirurgici e N° interventi chirurgici effettuati nei centri.

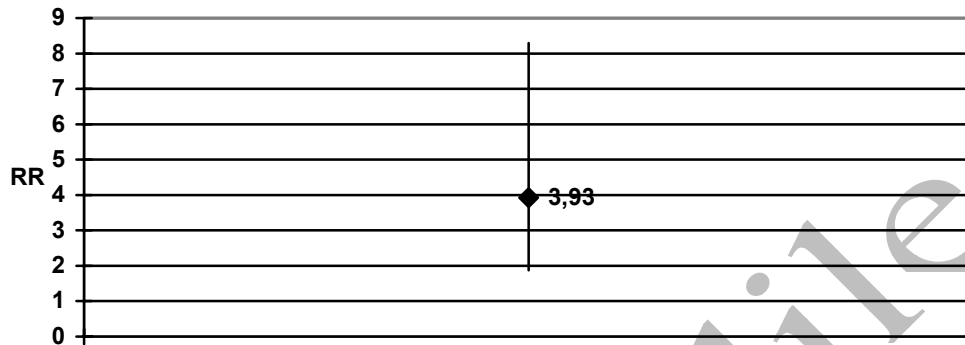
$R=0,519$ ;  $R^2=0,269$ ;  $p=n.s.$



Promed Galileo

**Fig. 5** Rischio Relativo di secondo intervento chirurgico con aborti farmacologico rispetto ad aborto chirurgico entro i primi 63 giorni di gestazione

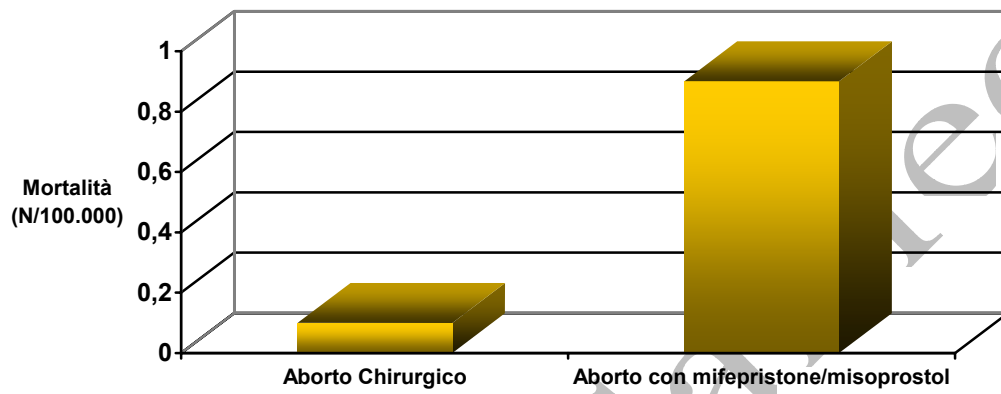
(Jensen JT et al. Contraception. 1999).



Promed Galileo

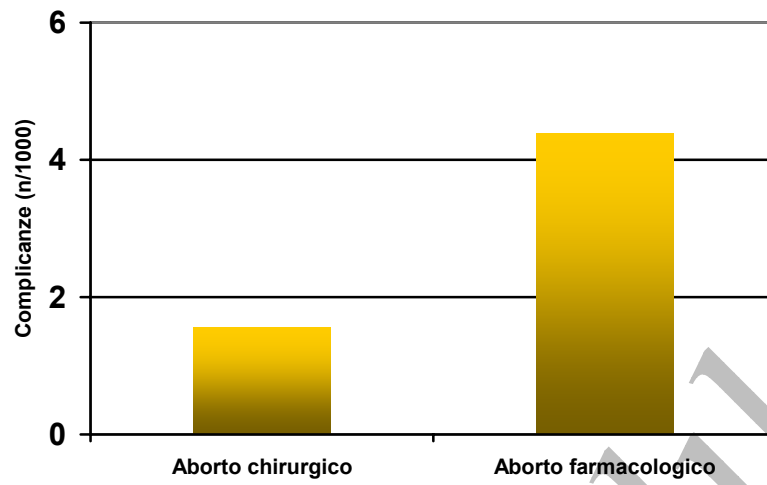
**Fig. 6** Mortalità per aborto chirurgico e farmacologico a parità di età gestazionale

(Greene MF. N Engl J Med 2005)



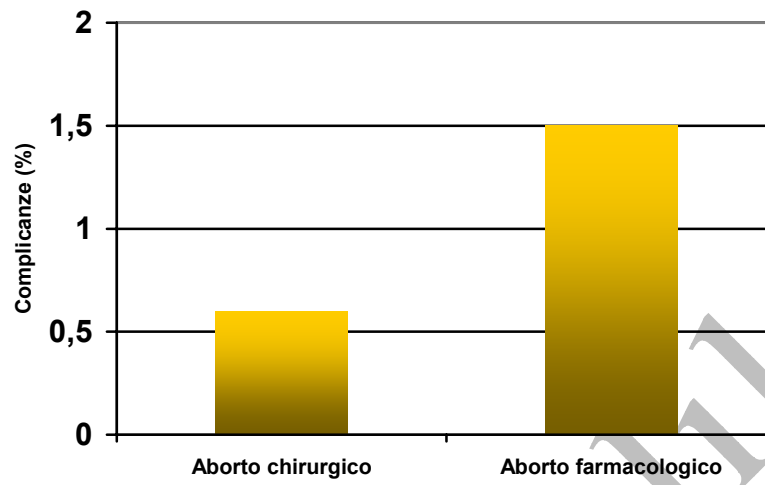
Promed Galileo

Fig. 7 Inghilterra e Galles 1992-2006 (Puccetti R. dati in corso di pubblicazione)



Promed Galileo

**Fig. 8** Complicanze con ospedalizzazione, confronto aborto chirurgico contro farmacologico  
(Goodyear-Smith F et al. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006).

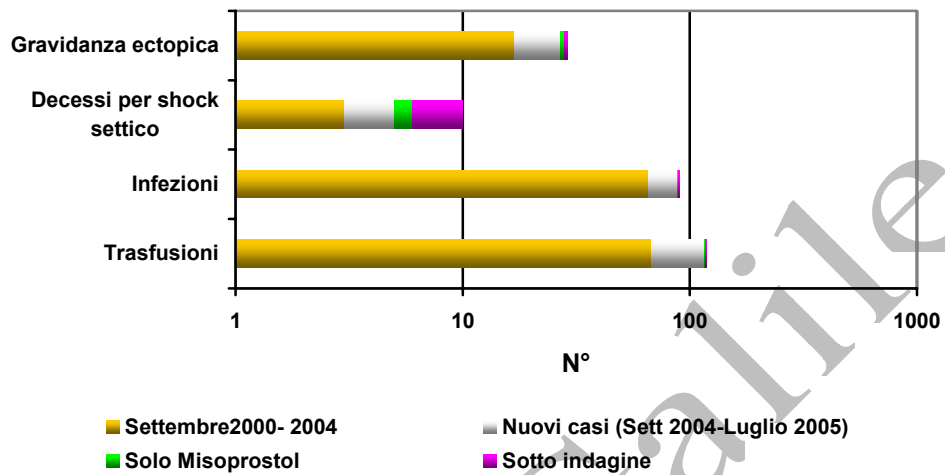


Promed Galileo

**Fig. 9** Alcune tipologie di eventi avversi segnalati alla FDA.

(Gary MM et al. Ann Pharmacother. 2005)

(Harrison DJ. Statement before the House Committee on Government Reform. Subcommittee on Criminal Justice, Drug Policy and Human Resources. May 15, 2006).



Promed Galileo

**Fig. 10** Intensità del dolore nell'aborto farmacologico

(Wiebe E. Int J Gynaecol Obstet.)

Intensità massima  
23%

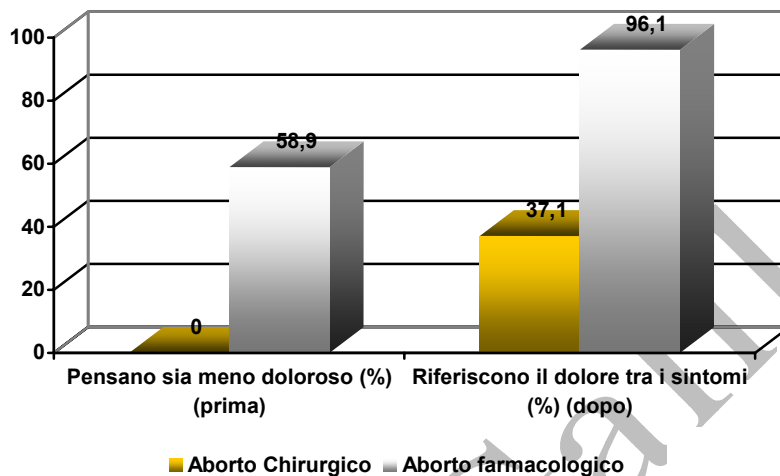


Promed Galileo



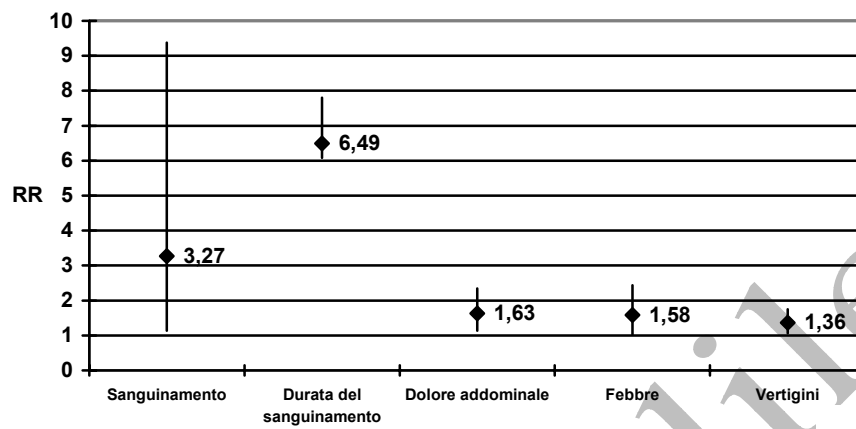
**Fig. 11** Dolore atteso prima della procedura e verificato dopo l'aborto in donne sottoposte ad aborto chirurgico e farmacologico

(By Nguyen Thi Nhu Ngoc et al. International Family Planning Perspectives. 1999).



Promed Galileo

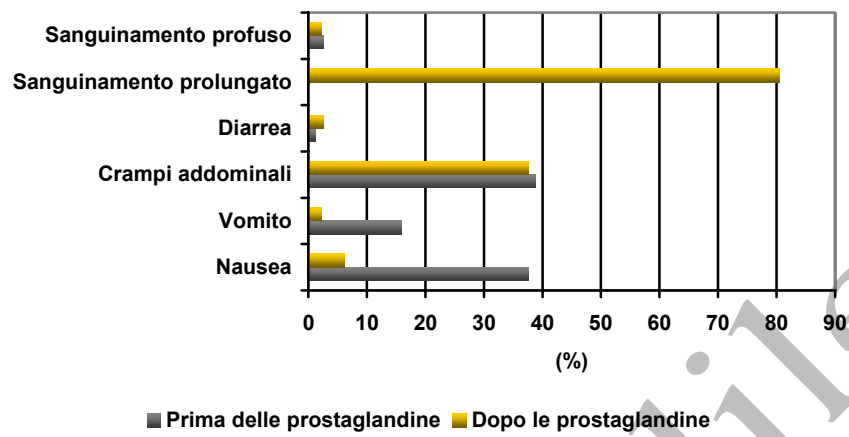
**Fig. 12** Effetti collaterali (Rischio Relativo) dopo aborto farmacologico rispetto a quello chirurgico  
(Zou Y et al. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2004)



Promed Galileo

**Fig. 13** Effetti collaterali (%) verificatisi al di fuori del periodo di osservazione in clinica (30 min + 4 ore)

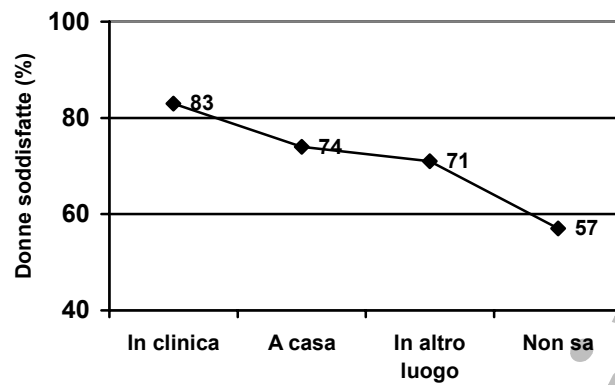
(By Nguyen Thi Nhu Ngoc et al. International Family Planning Perspectives. 1999).



Promed Galileo

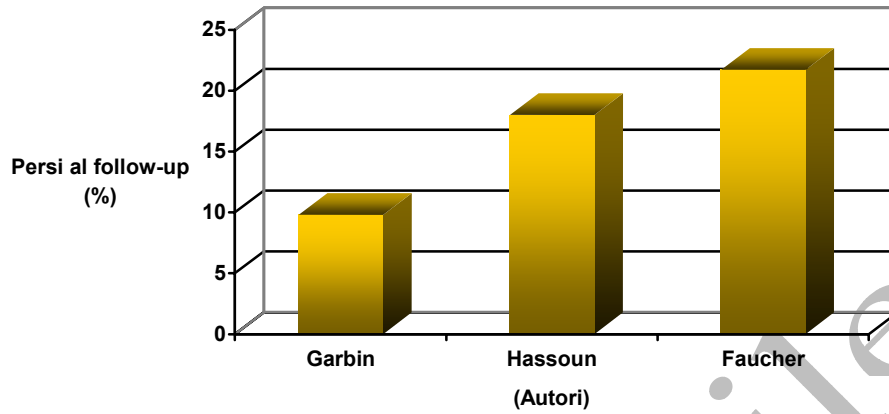
**Fig. 14** Donne soddisfatte (%) in base al luogo di espulsione dell'embrione

(Clark S et al. J Am Med Womens Assoc. 2000).



Promed Galileo

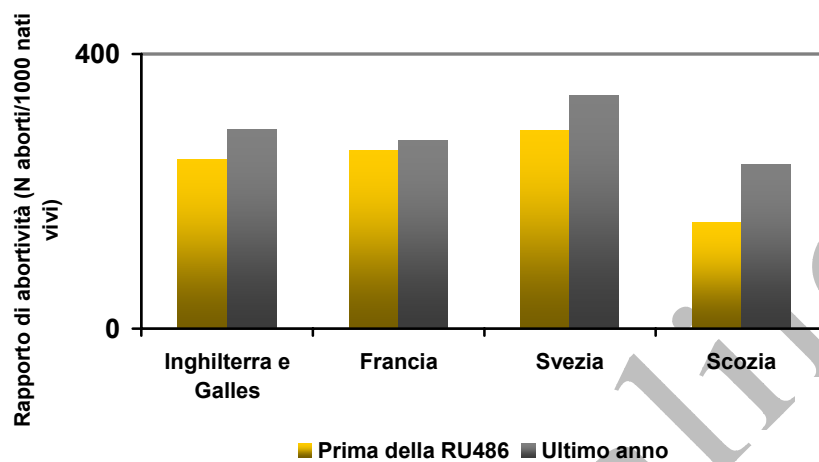
**Fig. 15** Pazienti perse al follow-up (%)



Promed Galileo

**Fig. 16** Rapporto di abortività prima dell'introduzione dell'aborto con mifepristone e nell'ultimo anno disponibile (solo per la Francia i dati si riferiscono al 1990, due anni dopo l'approvazione)

(Puccetti R. in corso di pubblicazione).

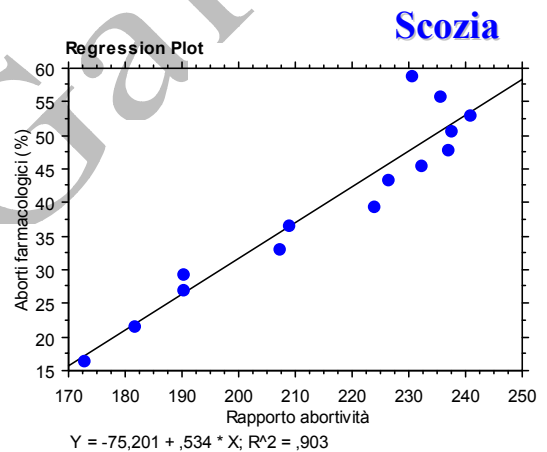
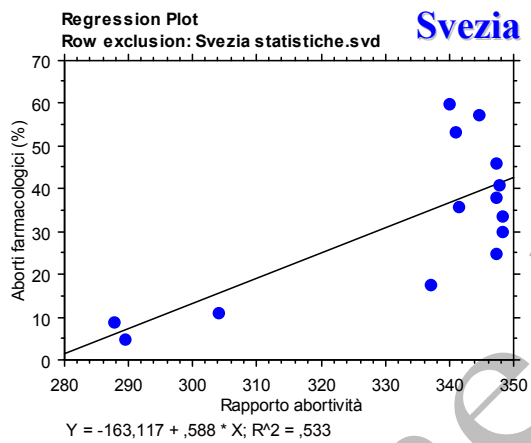
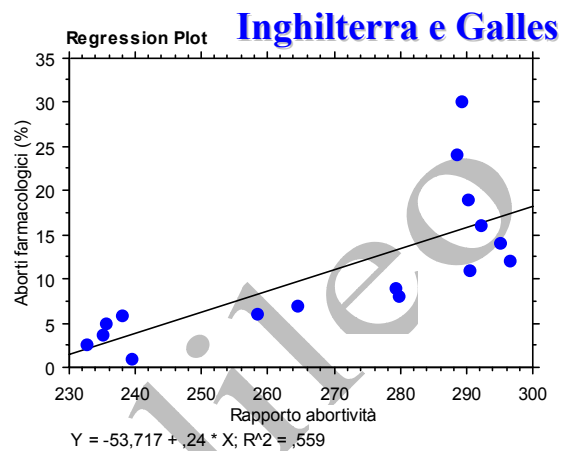
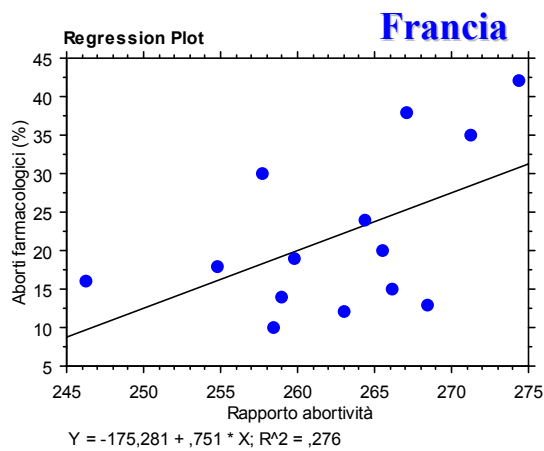


Promed Galileo



**Fig. 17** Percentuale di aborti con mifepristone/misoprostol e rapporto di abortività

(Puccetti R. in corso di pubblicazione).



PromedGalileo