

# ABORTO MEDICO CON MIFEPRISTONE

**Silvio Viale**

Ginecologo, Ospedale S. Anna di Torino

A venti anni dalla sua introduzione in Francia, l'uso del Mifepristone (RU486) in Italia continua ad essere scoraggiato da polemiche pretestuose, ma la situazione è destinata a mutare, perché la Exelgyn, produttrice del farmaco, ha annunciato che attiverà le procedure di mutuo riconoscimento sulla base delle raccomandazioni approvate dalla Commissione Europea (1). Non cesseranno di certo le polemiche, magari aumenteranno, ma il mifepristone potrà essere finalmente utilizzato come qualunque altro farmaco secondo gli orientamenti della ricerca scientifica.

Come farmaco abortivo è registrato in 16 Paesi dell'UE (Austria, Belgio, Danimarca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Lettonia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Regno Unito, Slovenia, Spagna, Svezia, Ungheria) ed è prossimo ad esserlo in altri. Inoltre è registrato in Norvegia, Israele, Tunisia, Russia, Svizzera, Ucraina, USA, India, Cuba, Taiwan, Nuova Zelanda, Sud Africa e Cina. Dalla sua introduzione circa un milione e mezzo di donne sono state trattate in Europa dal 1988, 650.000 negli USA dal 2000 e decine di milioni in Cina dal 1988. Nel 2005 l'OMS ha inserito il mifepristone nella lista dei farmaci essenziali (2).

Come antiprogesterinico e anticorticosteroide è oggetto di ricerche cliniche in ambito ostetrico, ginecologico, oncologico, endocrinologico e psichiatrico (3).

## COME UN ABORTO SPONTANEO

L'aborto medico è un'opzione non chirurgica per le donne che intendono interrompere la gravidanza.

In pratica viene provocato un aborto "spontaneo", nel senso che ne riproduce la sintomatologia, mediante l'uso sequenziale del mifepristone e di una prostaglandina.

Anche se il metodo è proponibile nel primo trimestre e nel secondo trimestre, per aborto medico si intende quello precoce fino a 49-63 giorni di amenorrea.

Il mifepristone è somministrato alla dose di 200 o 600 mg per via orale, mentre per la prostaglandina si possono utilizzare 1 g di gemeprost per via vaginale o 400-800 mcg di misoprostolo per via orale, vaginale, sublinguale o buccale.

Il mifepristone prepara il terreno e la prostaglandina, somministrata due giorni dopo, provoca l'espulsione del materiale abortivo entro poche ore. In una piccola parte dei casi l'espulsione può verificarsi già prima dell'assunzione della prostaglandina o nei giorni successivi. Una seconda dose di prostaglandina riduce la percentuale di espulsioni tardive ed aumenta l'efficacia. L'efficacia diminuisce con l'aumentare dell'epoca gestazionale.

I sintomi sono riconducibili quasi completamente agli effetti della prostaglandina.

Il dolore, di tipo crampiforme può variare da nulla a forte, e aumenta in prossimità dell'espulsione, riducendosi nettamente subito dopo. Nausea, vomito e diarrea possono essere presenti in un quinto dei casi. Il sanguinamento, massimo al momento dell'espulsione, è variabile per quantità e durata, con perdite ematiche che persistono per almeno una settimana e, in forma ridotta, anche più a lungo.

Le perdite ematiche costituiscono l'elemento più critico per il follow-up e per l'accettabilità del metodo.

Il dolore e il sanguinamento dipendono dall'epoca gestazionale, essendo minimi a 5 settimane, quando la camera ovulare è di circa 1 cm con un embrione non evidenziabile o di pochi mm, e maggiori a 9 settimane, quando la camera ovulare è di 3-4 cm con un embrione di circa 22 mm.

In pratica, nell'aborto medico fino a 63 giorni un terzo delle donne riferisce sintomi inferiori o analoghi a quelli del flusso mestruale, un terzo sintomi di poco superiori e un terzo sintomi decisamente maggiori.

Complessivamente, il 90% delle donne considera i sintomi sopportabili.

Contrariamente a quanto si crede, anche nell'aborto chirurgico i sintomi possono essere importanti e possono persistere a lungo, sebbene il dolore immediato sia attenuato dall'anestesia.

Poco si sa sul follow-up dell'aborto chirurgico, poiché le schede ISTAT sono compilate poche ore dopo l'intervento, al momento della dimissione, e non rilevano le complicazioni successive. In ogni caso, i rischi infettivi sono maggiori e la ritenzione di materiale, che può portare ad un secondo intervento, è più comune di quanto sia riferito. La riduzione dei livelli di emoglobina è analoga per i due metodi, nonostante la percezione delle perdite ematiche sia diversa.

In realtà, in assoluto non esiste una scelta migliore tra l'aborto medico e l'aborto chirurgico, ma quella che è percepita come la migliore nel singolo caso, nelle condizioni offerte e nel contesto.

Decenni di esclusiva dell'aborto chirurgico lo hanno reso familiare e hanno centrato su di esso tutto l'aspetto organizzativo, mentre l'aborto medico implica una nuova mentalità e una nuova organizzazione.

Se si considera che i test di gravidanza in commercio sono già positivi nei giorni di mancato flusso, si comprende come la decisione di abortire possa essere presa già a 4-5 settimane, per cui molte donne accolgono con favore la possibilità di evitare attese lunghe, spesso psicologicamente e fisicamente difficili. Di solito, l'intervento chirurgico arriva dopo un'attesa di almeno tre settimane dal momento della decisione, finendo per assumere il significato di un evento liberatorio nei confronti della gravidanza e dei sintomi eventualmente presenti.

Oltre che per evitare l'attesa, a favore dell'aborto medico precoce vi sono ragioni mediche e sanitarie, trattandosi di una procedura meno invasiva, praticabile in qualsiasi ambulatorio, con la sala operatoria relegata ad occuparsi delle complicazioni. Inoltre, per tutti i tipi di aborto le complicazioni aumentano con l'epoca gestazionale, per cui è conveniente eseguirlo precocemente dopo che si è presa la decisione.

Vi sono, poi, i rischi, ma soprattutto i timori, dell'anestesia e dell'intervento chirurgico, che, seppure spesso esagerati dalle donne, esistono davvero e non sono eliminabili con semplici rassicurazioni.

La cosa più importante è che entrambi i metodi sono molto sicuri, per cui l'aborto medico è una alternativa a quello chirurgico, come l'aborto chirurgico è un'alternativa a quello medico; fondamentale è

potere scegliere tra opportunità mediche e chirurgiche, precoci e successive.

In tutti gli studi, gli indici di soddisfazione sono molto alti per entrambi i metodi, con il 90% delle donne che riutilizzerebbe lo stesso metodo e che lo consiglierebbe ad un'amica.

Chi sceglie l'aborto medico vuole evitare l'intervento chirurgico e l'anestesia, lo considera più naturale, lo ritiene più intimo e più autonomo e accetta di essere coinvolta nella procedura. Nell'aborto medico, infatti, è la donna che compie il gesto abortivo, assumendo da sola il farmaco, ed è lei che vivrà il momento dell'espulsione. In un certo senso è più consapevole, anche se spesso, invece, il motivo principale della scelta è solo quello di poterlo fare prima.

Chi sceglie l'aborto chirurgico non vuole essere coinvolta, è rassicurata che sia un altro a eseguire l'aborto e che tutto si esaurisca con l'intervento, lo considera più veloce, non vuole essere coinvolta e, sovente, cerca proprio l'anestesia "per non sentire".

Il dolore e le perdite ematiche, che preoccupano molto i medici, sono poche volte determinanti nella scelta del metodo, come dimostra il fatto che, per entrambi i metodi, il 20% delle donne ritiene che il metodo scelto sia meno doloroso dell'altro, esagerando di conseguenza i timori per i sintomi dell'altro.

L'unico criterio di inclusione per l'aborto medico è la presenza di una gravidanza intrauterina entro i limiti gestazionali stabiliti, che è poi l'unico criterio da soddisfare anche per l'aborto chirurgico.

Le controindicazioni sono poche: l'ipersensibilità ai principi attivi o agli eccipienti, l'insufficienza renale cronica, l'asma severa non trattata e la porfiria ereditaria. Sono condizioni di attenzione: una patologia cardiaca, una patologia cerebrovascolare, l'asma, l'anemia severa, le gravi coagulopatie, trattamento con anticoagulanti, la malnutrizione, l'insufficienza renale e l'insufficienza epatica. Una eventuale IUD deve essere rimossa.

Ovviamente tutte queste condizioni devono essere rapportate alle alternative, cioè ai rischi dell'intervento chirurgico e a quelli del proseguimento della gravidanza.

## **LE RACCOMANDAZIONI DELL'AGENZIA EUROPEA (EMA)**

Nel giugno del 2007 la Commissione Europea ha approvato le raccomandazioni dell'EMA (4) per uniformare le indicazioni all'utilizzo del Mifepristone nell'Unione Europea. Sebbene debbano essere considerate alla luce delle leggi e dei regolamenti vigenti in ogni Paese, esse costituiscono un importante riferimento sanitario per i Paesi membri.

**Tabella 1**  
Regimi raccomandati dal CHMP (4)

INDICAZIONE	MIFEPRISTONE	PROSTAGLANDINA
IVG fino a 49 giorni	600 mg	400 mcg MISOPROSTOLO per os
	200 mg	1 mg GEMEPROST endovaginale
	600 mg	1 mg GEMEPROST endovaginale
IVG da 50 fino a 63 giorni	200 mg	1 mg GEMEPROST endovaginale
	600 mg	1 mg GEMEPROST endovaginale
ITG (oltre il primo trimestre)	600 mg	PROSTAGLANDINA non precisata
Morte fetale in utero	600 mg x 2 giorni	PROSTAGLANDINA non precisata
Preparazione intervento chirurgico	200 mg 36-48 ore prima	—

Le indicazioni approvate sono: 1) la IVG medica fino a 63 giorni di amenorrea; 2) la preparazione della cervice uterina prima della IVG chirurgica; 3) la preparazione all'azione degli analoghi della prostaglandina nella interruzione terapeutica della gravidanza (ITG) per via medica; 4) l'induzione del travaglio in caso di morte fetale in utero e quando non è possibile utilizzare prostaglandine e ossitocici. Per ognuna delle quattro indicazioni i regimi raccomandati sono indicati in tabella 1.

Per l'aborto medico il protocollo prevede tre tempi: 1) una prima visita per il mifepristone; 2) una seconda visita dopo 36-48 ore per la prostaglandina e 3) una terza visita di follow-up entro 14-21 giorni dal mifepristone.

Per il trattamento non è previsto alcun ricovero. Dopo l'assunzione del mifepristone la donna torna a casa, senza alcuna prescrizione particolare. Il rischio di espulsione prima dell'assunzione della prostaglandina è stimato in circa il 3%. Dopo l'assunzione della prostaglandina è previsto che la paziente sia monitorata per tre ore presso il Centro di trattamento. Nel foglio illustrativo è però scritto che la donna *“dovrebbe rimanere a riposo a casa per 3 ore dopo aver preso la prostaglandina.”*, avallando così la pratica sempre più diffusa di assunzione domiciliare del misoprostolo. Sin dal 2001 l'ANAES attribuisce il grado di evidenza A per l'assunzione del misoprostolo a casa fino a 49 giorni (5).

Con i regimi proposti l'efficacia dell'aborto medico fino a 63 giorni è stimata attorno al 95% ed il gemeproston è considerato più potente del misoprostolo. Il misoprostolo è raccomandato solo fino a 49, solo per os e solo in associazione con la dose di 600 mg di mifepristone.

Secondo le conclusioni scientifiche dell'EMA contrazioni uterine e crampi si verificano nel 10-45% dei casi e il sanguinamento vaginale dura in media 12 giorni, con un sanguinamento abbondante che si verifica in circa il 5% e con un rischio di raschiamento emostatico di 0-1.4%. Il rischio di espulsione incompleta è di 1.3-4.6% e quello di persistenza della gravidanza di 0-1.5%. Il rischio complessivo di fallimento dell'aborto medico (persistenza gravidanza + espulsione incompleta + raschiamento emostatico) varia tra 1.3 e 7.5%. Infezioni successive all'aborto, sospettate o confermate, si verificano in meno del 5%.

Nel definire dosi e protocolli, prudentemente, l'EMA ha preso atto di quanto era già autorizzato nei Paesi dell'Unione Europea, con l'unica eccezione della riduzione della dose di mifepristone a 200 mg, sempre più utilizzata "off-label" da quando ampi studi multicentrici dell'OMS hanno confermato l'equivalenza con i 600 mg (6-10), ma fino ad ora non registrata in nessun Paese.

Anche se l'EMA non ha voluto accogliere nessuna indicazione innovativa dell'OMS (11) o delle principali società scientifiche (5, 12, 13), il risultato è comunque un quadro che costringerà tutti i Paesi ad ampliare le proprie autorizzazioni e che spingerà ulteriormente la ricerca verso soluzioni nuove.

Tra queste vi sono la riduzione definitiva a 200 mg della dose di mifepristone e la sostituzione del gemeproston con il misoprostolo come è riportato in tabella 2. Per via vaginale e buccale l'assorbimento è più lento, con un picco minore, per cui è possibile somministrare una dose maggiore e garantire concentrazioni ematiche più elevate per un tempo più lungo (Fig. 1), con la conseguenza che l'efficacia è maggiore e che gli effetti collaterali sono minori.

**Tabella 2**

Regimi con 200 mg di mifepristone e misoprostolo

	AMENORREA	MISOPROSTOLO	
WHO 2003 (11)	49 gg 63 gg	200 mg 200 mg	400 mcg per os; 800 mcg per via vaginale;
RCOG 2004 (12)	63 gg	200 mg	800 mcg per via vaginale + 400 mcg dopo 4 ore per os o per via vaginale se espulsione non avvenuta;
ANAES 2001 (5)	49 gg 63 gg	200 mg 200 mg	400 mcg per os; 400 mcg per os ripetuta dopo 3 ore se espulsione non avvenuta;
ACOG 2005 (13)	63 gg	200 mg	800 mcg per via vaginale;
PPFA 2006 (14)	63 gg 63 gg	200 mg 200 mg	800 mcg per via vaginale; ripetuta entro 48 ore se nessun sanguinamento; 800 mcg per via buccale;
NAF 2006 (15)	63 gg 63 gg 56 gg	200 mg 200 mg 200 mg	800 mcg per via vaginale; 400 mcg + 400 mcg dopo 2 h 800 mcg per via buccale

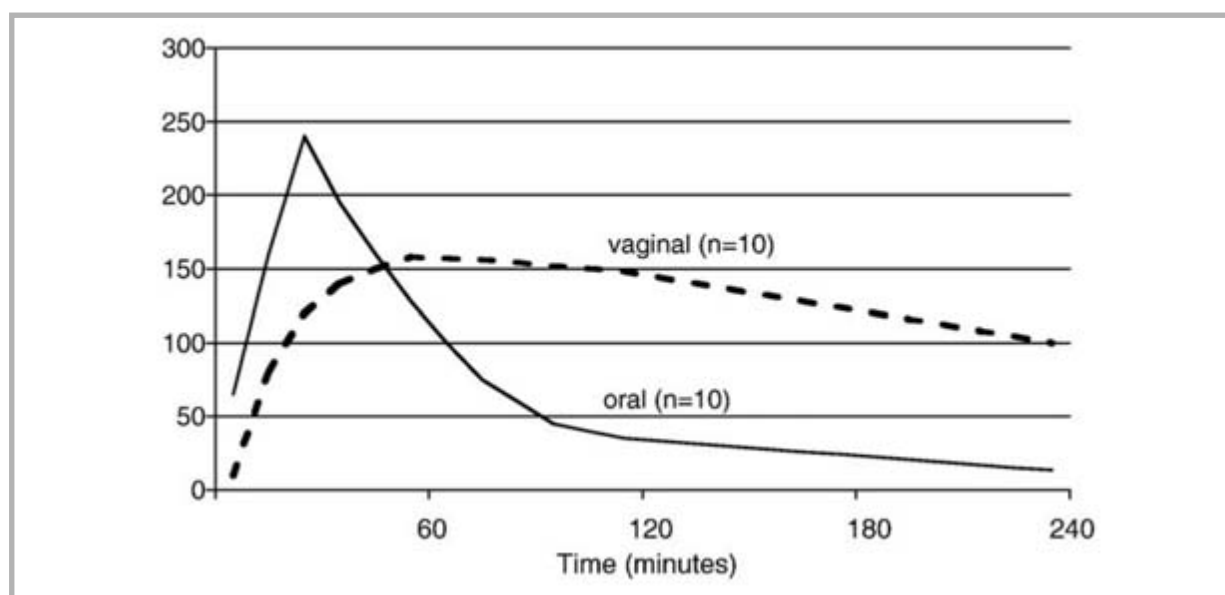


Figura 1: Concentrazione plasmatica del misoprostolo dopo le somministrazioni orali e vaginali (16).

**CLOSTRIDIUM SORDELLII**

Prima che esplodessero le polemiche sulle morti causate dal *Clostridium sordellii*, una review su 63 studi, che coinvolgevano 46.421 donne, aveva confermato un basso rischio di infezione per l'aborto medico, 0.98% (17), con percentuali di 0.21% per il misoprostolo orale, di 1.31 per il misoprostolo vaginale e di 1.51 per il gemeprost. Per l'aborto chirurgico i rischi infettivi variano dallo 0.1 al 4% (18), fino al 10% per il RCOG (12). L'EMEA indica in 5% il ri-

schio di infezione per l'aborto medico e definisce "rarissimi" i casi di shock tossico fatale causati da *Clostridium sordellii*, escludendo il nesso potenziale con il mifepristone.

La questione riguarda 6 decessi: 5 attribuiti al *Clostridium sordellii* (4 in California e 1 in Canada) e 1 al *Clostridium perfringens* (in Western USA, ma non in California). Il caso canadese risale al 2001 (19), mentre i quattro casi californiani si sono verificati tra il settembre 2003 e il giugno 2005 (20, 21). Quello attribuito al *Clostridium perfringens* è successivo (14).

In assenza di altre spiegazioni, l'attenzione si è focalizzata sul misoprostolo, utilizzato off-label per via vaginale, essendo più difficile sostenere che la responsabilità fosse attribuibile ad una dose ridotta di 200 mg di mifepristone.

L'epidemiologia delle infezioni da *Clostridium sordellii* è poco chiara, perché i casi di infezione grave sono rari e riguardano diverse discipline.

In una review del 2006 sono elencati 45 casi, da 17 giorni di età a 95 anni, con una mortalità complessiva di 31 su 45, che diventa 100% per i 15 casi di ostetricia: otto casi post-partum, due per aborto spontaneo e cinque per aborto medico (22). In passato il *Clostridium sordellii* è stato isolato anche in sei neonati, 2-11 gg, con infezione del cordone ombelicale, dei quali 5 morirono (23). Più che il trattamento medico, si può ipotizzare che la gravidanza sia una condizione di rischio per la gravità dell'infezione.

In un workshop governativo tenuto ad Atlanta del maggio del 2006 (24) si è deciso di procedere ad un programma di sorveglianza e di ulteriori ricerche, senza addossare la responsabilità al protocollo per l'aborto medico.

Al workshop un relatore ha riproposto l'ipotesi che il mifepristone abbasserebbe le difese immunitarie (25), ma tale effetto antiglicocorticoide è possibile solo con dosi di 400 mg o con una somministrazione di 200 mg al dì per parecchi giorni (26). Inoltre, non sono state osservate riduzioni delle difese immunitarie in trattamenti continuativi con 200 mg per meningioma (27) e con dosi di 10 mg per Kg per sette giorni (28).

Le polemiche sulla mortalità per aborto hanno, ovviamente, creato molto scalpore, soprattutto dopo che è stato detto che la mortalità per aborto medico in nordamerica sarebbe di circa 1 su 100.000, mentre quella comparabile per aborto chirurgico sarebbe 1 su un milione (29), insistendo sul fatto che sarebbe superiore di 10 volte. In realtà, si tratta di un tasso analogo a quello per l'aborto spontaneo, che è tra 0.7 (30) e 1.2 per 100.000 (31), con tasso di mortalità per aborto medico negli USA che a metà del 2006, è di 0.7 per 100.000 (32), 0.8 per 100.000 includendo il caso canadese.

In ogni caso si tratta di rischi molto bassi, di casi sporadici, che ripropongono la questione di come occorra essere onesti nel comunicare i rischi e valutare il contesto, poiché non si sceglie una procedura solo per i rischi. Se così fosse, si dovrebbe proporre l'aborto medico per evitare il rischio 10-13 volte superiore di gravidanza a termine (33-35),

La tabella 3 riporta i rischi di mortalità negli Usa per alcune situazioni ostetriche.

Il *Clostridium sordellii* è un batterio anaerobico del terreno e del tratto intestinale, presente nella flo-

ra vaginale con percentuali che variano da 0.1-0.5% (36) a 5-10% (37). Con tali prevalenze, negli USA sarebbero state sottoposte ad aborto medico un numero variabile tra 600 e 60.000 donne portatrici del *Clostridium sordellii* con solo 4 casi di infezioni mortali. Non vi è alcuna evidenza di un nesso di causalità tra l'aborto medico e le infezioni da *Clostridium sordellii*, se non le stesse di altre situazioni ostetriche. Per il momento, come veniva osservato già nel 1981, si può confermare che le morti legate a sepsi per aborto evidenziano un filo comune: ritardo nel riconoscere la malattia, ritardo nel cercare aiuto e ritardo nell'iniziare il trattamento (38).

**Tabella 3**

Mortalità per condizione ostetrica in USA  
(30) - rielaborata dall'autore

Mortalità per 100.000 in USA	
Aborto legale	0.57-0.8
Aborto chirurgico < 9 settimane	0.1
Aborto chirurgico 9 - 10 settimane	0.2
Aborto medico	0.7-1
Aborto spontaneo	0.7-1.2
Gravidanza a termine	7.1-13,2
Gravidanza extrauterina	31.9
Morte endouterina	96.3
Globale in gravidanza	5.6-7.4*

\* inserendo 1.004 donne decedute in gravidanza, in associazione con mola idatiforme, o di cui non si conosce l'esito della gravidanza.

## LA REALTA' ITALIANA

L'interesse per la RU486 in Italia è stato mosso dallo studio clinico dell'Ospedale S. Anna di Torino. Il suo iter è la dimostrazione di quanto sia difficile considerare l'aborto come un qualunque altro aspetto della sanità italiana.

La prima richiesta è del gennaio 2001, ma per l'inizio si dovrà attendere il settembre del 2005, fino alla sospensione dell'agosto del 2006 in attesa che la magistratura torinese verifichi la liceità dei permessi di uscita, concessi a 289 donne su 336, e del day hospital. Complessivamente sono state trattate 362 donne, 26 in day hospital e 336 in ricovero ordinario, senza che siano emerse differenze tra la dose di 200 mg e quella di 600 mg, il cui confronto era l'obiettivo, con una percentuale di revisioni del-

la cavità uterina attorno al 6.6% (39). Nello studio, 315 donne (26 in day hospital e 289 in permesso) non sono rimaste in ospedale tra l'assunzione del mifepristone e quella del misoprostolo due giorni dopo, mentre 47 sono rimaste in ospedale.

Il punto centrale della questione è proprio il presunto obbligo di rimanere dentro l'ospedale fino all'espulsione.

E' chiaro che, se tale obbligo dovesse essere affermato, la storia della RU486 in Italia sarebbe praticamente finita prima ancora di iniziare, essendo una evidente sproporzione tra le esigenze della donna e l'ospedalizzazione coatta.

Da un punto di vista medico i rischi sono sovrapponibili a quelli in cui vi è il rischio di espulsione del prodotto del concepimento al di fuori dell'ospedale, come nella minaccia di aborto o come nel caso della condotta di attesa nell'aborto interno. In questi casi il ricovero sarebbe addirittura considerato improprio.

L'EMEA non prevede alcun ricovero per l'aborto medico e l'OMS indica come un adeguato livello organizzativo il "primary-care facility level", cioè una struttura sanitaria di base che non prevede la permanenza di notte (11).

Da un punto di vista legale, l'articolo 8 della Legge 194 - "l'interruzione della gravidanza è praticata da un medico del servizio ostetrico-ginecologico presso un ospedale generale" - non impone il ricovero, ma si limita ad indicare la figura che può praticare l'aborto senza prescrivere modalità tecniche di esecuzione, tempi di permanenza nella struttura sanitaria e controlli.

Nel caso dell'aborto medico, gli effetti abortivi differiti nel tempo, rispetto a quelli immediati propri dell'intervento chirurgico, sono la conseguenza dell'intervento che è "praticato da un medico del servizio ostetrico-ginecologico presso un ospedale generale" e non sono la pratica, cioè l'azione. L'interruzione della gravidanza è praticata dal medico somministrando i farmaci, ma l'espulsione non coincide con la pratica come per l'aborto chirurgico, perché l'espulsione è una conseguenza dell'interruzione della gravidanza, che consiste appunto nella somministrazione dei farmaci.

Un'inchiesta analoga a quella torinese è stata aperta nel 2006 nei confronti dell'Ospedale Buzzi di Milano ed è stata archiviata dalla magistratura milanese. A 53 donne era stato praticato l'aborto medico somministrando il methotrexate (farmaco utilizzato per interrompere le gravidanze extrauterine) e sette giorni dopo la prostaglandina, con le donne che non sono rimaste in ospedale.

Attualmente l'aborto farmacologico è praticato in alcuni ospedali italiani, con il farmaco che viene

importato di volta in volta e con modalità organizzative sostanzialmente centrate sul day hospital.

Complessivamente, dal settembre del 2006 ad oggi, sommando la sperimentazione dell'Ospedale S. Anna e le altre esperienze, più di mille donne, probabilmente 1500, sono state sottoposte all'aborto medico per l'interruzione volontaria di gravidanza, in almeno una decina di strutture di sei regioni e tentativi sono stati compiuti in diverse altre regioni.

## PROSPETTIVE

Quando l'aborto medico fu introdotto negli anni '90, le cliniche olandesi, note per accogliere donne da tutta Europa, non furono entusiaste, ritenendo che lo standard raggiunto dal metodo chirurgico non fosse superabile.

Oggi, in alcune zone della Norvegia l'aborto medico è offerto come prima scelta ed è utilizzato per le gravidanze precoci dalla maggior parte delle donne in Francia, Finlandia, Scozia, Svizzera e Svezia. Oltre due milioni di donne lo hanno utilizzato nei Paesi occidentali. Tra queste anche una percentuale piccola, ma significativa, di donne olandesi.

A volte i motivi legati alla non diffusione dell'aborto medico sono correlati a questioni assicurative di rimborso dei costi, altre volte a situazioni organizzative svantaggiose, altre volte ad abitudini o a semplici pregiudizi.

Da un punto di vista della sicurezza il metodo non presenta grandi problematiche, a parte quelle di ogni nuova metodica, che è normalmente soggetta a miglioramenti tecnici e a cambiamenti.

Anche le polemiche attorno allo "scandalo" delle morti per sepsi da *Clostridium sordellii* - da non sottovalutare in tutta l'ostetricia - hanno contribuito a confermare l'affidabilità del metodo.

La FDA non ha compiuto alcun passo indietro.

L'OMS ha pubblicato delle linee guida (11), ha promosso studi specifici sul mifepristone (6-10, 40, 41) e sul misoprostolo (42), inserendoli nella lista dei farmaci essenziali (2).

In Europa, l'EMEA ha definito il quadro di riferimento per i Paesi dell'UE (1).

In Italia, l'AIFA dovrà valutare la richiesta di registrazione del mifepristone per mutuo riconoscimento.

La sfida per il sistema sanitario italiano è quella di potere offrire l'aborto medico accanto a quello chirurgico, superando tutti gli ostacoli che potranno essere frapposti, avendo come riferimento le raccomandazioni approvate dalla Commissione Europea. La 194 non è un ostacolo, anzi è uno stimolo. In applicazione dell'articolo 15 si possono adottare tutte le raccomandazioni dell'EMEA per il mi-

fepristone e si può applicare la 194 ove prevede di utilizzare strutture territoriali funzionalmente collegate agli ospedali.

Inoltre, si può iniziare ad utilizzare il misoprostolo per le IVG del secondo trimestre, per l'aborto interno, per l'aborto incompleto e per l'ammorbidente della cervice in alternativa al gemeprost.

Diversamente da quanto accaduto finora, anche i medici italiani potranno contribuire alla ricerca sull'aborto e negli altri settori della medicina in cui il mifepristone e il misoprostolo sembrano essere utili.

In conclusione, non bisogna dimenticare che l'aborto è per le donne, che riguarda essenzialmente le donne - i loro desideri, le loro speranze, le loro paure, le loro tragedie, le loro battaglie, i loro bisogni, i loro sentimenti, le loro conoscenze, il loro potere, le loro oppressioni, la loro libertà, le loro costrizioni, le loro risorse e le loro decisioni - e le società in cui vivono. E' per loro che occorre offrire le migliori soluzioni e garantire la possibilità di scelta tra metodi medici e chirurgici. E' per loro che bisogna introdurre l'aborto medico precoce con mifepristone. Come ogni altra metodica, l'aborto medico potrà essere migliorato e potrà anche essere soggetto a critiche, ma non dovrà più essere negato.

## BIBLIOGRAFIA

1. Terberger M, European Commission, Directorate General. Enterprise, "Commission decision concerning the marketing authorization for the medicinal product for human use. Mifegyne - mifepristone (EMA/H/A-31/693)". Comunicazione ai membri del Comitato per i farmaci di uso umano (CHMP) della adozione della decisione da parte della Commissione Europea in data 14 giugno 2007. Bruxelles 18 giugno 2007. Rue de la Loi 200, B-1049 Bruxelles/Wetstraat 200, B-1049 Brussel - Belgium - Office: BREY 10/082
2. "Essential Medicines" 15th edition, WHO model List 2007. <http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf> Accesso agosto 2007.
3. Clinical trials.gov. A Service of the National Institutes of Health Developed by the National Library of Medicine. <http://www.clinicaltrial.gov> Search for mifepristone. Accesso Agosto 2007.
4. CHMP - EMA Allegato II. Conclusioni scientifiche e motivi della modifica dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei foglietti illustrativi presentati dall'EMA. Mifegyne - Mifepristone.
5. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). «Prise en charge de l'interruption de grossesse jusqu'à 14 semaines». ANAES, Paris, march 2001. [http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c\\_271973](http://www.has-sante.fr/portail/display.jsp?id=c_271973) Accesso agosto 2007.
6. World Health Organisation. Task Force on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. "Pregnancy termination with mifepristone and gemeprost: a multi-centre comparison between repeated doses and a single dose of mifepristone". *Fertil Steril*, 1991; 56 (1), 32-40.
7. World Health Organisation. Task Force on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. "Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone", *BMJ*, 1993; 307 (6903): 532-537.
8. World Health Organisation. Task Force on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. "Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomized trial", *BJOG*, 2000; 107 (5): 524-530.
9. World Health Organisation. Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. "Medical abortion at 57 to 63 days' gestation with a lower dose of mifepristone and gemeprost. A randomized controlled trial". *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001; 80 (5): 447-451.
10. World Health Organisation. Task Force on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. "Lowering the doses of mifepristone and gemeprost for early abortion: a randomised controlled trial". *BJOG*, 2001; 108 (7): 738-42.
11. World Health Organisation. "Safe Abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems." WHO Library, Geneva 2003. [http://www.who.int/reproductive-health/publications/safe\\_abortion/safe\\_abortion.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/publications/safe_abortion/safe_abortion.pdf) Accesso agosto 2007.
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), "The Care of Women Requesting Induced Abortion", Report n° 7, RCOG Press 2004. [http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/induced\\_abortionfull.pdf](http://www.rcog.org.uk/resources/Public/pdf/induced_abortionfull.pdf) Accesso agosto 2007.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists, "Medical Management of Abortion". *ACOG Practice Bulletin* n° 67. *Obstet Gynecol*, 2005; 108 (4): 871-82.
14. Fjerstad M. Planned Parenthood of America (PPFA), Comunicazione al VII Congresso FIAPAC, Roma 13-14 ottobre 2006.
15. National Abortion Federation. "Protocol for mifepristone/misoprostol for early abortion." March 2006. <http://www.prochoice.org> Accesso agosto 2007.
16. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL et al. "Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration". *Obstet Gynecol*, 1997; 90 (1), 88-92.
17. Shannon C, Brothers LP, Philip NM et al. "Infection after medical abortion: a review of the literature", *Contraception*, 2004; 70 (4), 183-90.
18. Lichtenberg ES, Grimes DA, Paul M "Abortion complications: prevention and management". In: Paul M, Lichtenberg ES, Borgatta L et al. eds. "A Clinician's Guide to Medical and Surgical Abortion". New York, NY, Churchill Livingstone, 1999; 197-216.
19. Murray S, Woollorton E. "Septic shock after medical abortion with mifepristone (Mifeprex, RU486) and misoprostol". *CMAJ*, 2005; 173 (5): 485.
20. Centers for Disease Control and Prevention. "Clostridium sordellii toxic shock syndrome after medical abortion with mifepristone and intravaginal misoprostol - United States and Canada, 2001-2005", *MMWR*, 2005; 54 (29): 724.
21. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J et al. "Fatal toxic shock syndrome associated to Clostridium sordellii, after medical abortion". *NEJM*, 2005; 353 (22): 2352-2360.

22. Aldape MJ, Bryant AE, Stevens DL. "Clostridium sordellii Infection: epidemiology, clinical findings and current perspectives on diagnosis and treatment". *CID*, 2006; 43 (11): 1436-1446.
23. Abdulla A, Yee L. "The clinical spectrum of Clostridium sordellii bacteraemia: Two case reports and a review of the literature". *J Clin Pathol*, 2000; 53 (9), 709-712.
24. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Food and Drug Administration, National Institutes of Health. "Public Workshop on Emerging Clostridial Disease", 11 maggio 2006, Atlanta, Georgia. [http://www.fda.gov/Cder/meeting/clostridia\\_disease.htm](http://www.fda.gov/Cder/meeting/clostridia_disease.htm) Accesso agosto 2007.
25. Miech RP. "Pathophysiology of mifepristone-induced septic shock due to Clostridium sordellii". *Ann Pharmacother*, 2005; 39 (9): 1483-1438.
26. Bertagna X, Escourolle H, Pinquier JL et al. "Administration of RU486 for 8 days in normal volunteers: antigluco-corticoid effect with no evidence of peripheral cortisol deprivation". *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78 (2): 375-380.
27. Spitz IM, Grunberg SM, Chabbert-Buffet N et al. "Management of patients receiving long-term treatment with mifepristone". *Fertil Steril*, 2005; 84 (6): 1719-1726.
28. Laue L, Lotze MT, Chrousos GP et al. "Effect of chronic treatment with the glucocorticoid antagonist RU 486 in man: toxicity, immunological, and hormonal aspects". *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71 (6): 1474-1480.
29. Greene MF. "Fatal infections associated with mifepristone induced abortion". *NEJM*, 2005; 353 (22): 2317-2318.
30. Saraiya M, Green CA, Berg CJ et al. "Spontaneous abortion-related deaths among women in United States 1981-1991". *Obstet Gynecol*, 1999; 94 (2), 172-6.
31. Grimes DA. "Estimation of pregnancy-related mortality risk by pregnancy outcome, United States, 1991 to 1999". *AJOG*, 2006; 194 (1): 92-94.
32. Winikoff B. "Clostridium sordellii infection in medical abortion. Editorial commentary". *CID*, 2006; 43 (11), 1447-1448.
33. Bartlett LA, Berg CJ, Shulman HB et al. "Risk factors for legal induced abortion-related mortality in the United States", *Obstet. Gynecol.*, 2004; 10 (4): 729-737.
34. Maternal and Child Health Bureau, US Department of Health and Human Services. "Women's Health USA 2003. Maternal mortality". Rockville (MD): Health Resources and Services Administration, p 55, 2003.
35. Chang J, Elam-Evans L, Berg C et al. "Pregnancy-related mortality surveillance United States, 1991-1999". *MMWR*, 2003; 52 (SS02): 1-14.
36. Hammill HA. "Normal vaginal flora in relation to vaginitis". *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 1989; 16 (2), 329-336.
37. Bitti A, Mastrantonio P, Spigaglia P et al. "A fatal postpartum Clostridium sordellii associated toxic shock syndrome". *J Clin Pathol*, 1997; 50 (3): 259-260.
38. Grimes DA, Cates W. jr, Selik RM. "Fatal septic abortion in the United States, 1975-1977". *Obstet. Gynecol.*, 1981; 57 (6): 739-744.
39. Viale S. "La sperimentazione italiana: perchè una sperimentazione?", Comunicazione personale dell'autore. Workshop Regione Lombardia, "Interruzione volontaria di gravidanza farmacologica: realtà o mito?". Milano, 12 ottobre 2006.
40. World Health Organization. Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation, "WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I: efficacy". *BJOG*, 2003; 110 (9): 808-818.
41. World Health Organization. Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation, "WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion-side effects". *BJOG*, 2004; 111 (7): 715-725.
42. World Health Organization. Research Group on Post-Ovulatory Methods for Fertility Regulation. "Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial". *Lancet*, 2007; 369 (9577): 1938-1945.