

“ Il principale obiettivo del Progetto Aogoi per la prevenzione delle lvg ripetute è quello di sensibilizzare i centri che praticano le interruzioni di gravidanza sull'importanza di garantire la dovuta attenzione alla contraccezione post lvg, attraverso un percorso che offra alle donne un adeguato counselling contraccettivo e per la pianificazione familiare. Ricordiamo che il Progetto Aogoi prevede anche la distribuzione di materiale informativo per gli operatori e l'organizzazione di incontri di formazione.

Nel quadro delle finalità del Progetto Aogoi, che si inserisce in quello più ampio del Piano nazionale Fertilità alla cui stesura abbiamo contribuito, riteniamo utile promuovere anche la disseminazione di tutte quelle esperienze dei centri lvg tese a preservare la salute riproduttiva e sessuale nonché quella psico-fisica delle donne che si trovano a vivere un momento particolarmente delicato della loro vita. Obiettivo di questo studio retrospettivo, nel quale sono state arruolate tutte le pazienti candidate ad aborto terapeutico afferite presso il centro per la tutela sociale della maternità dell'Ospedale San Paolo di Napoli, è quello di aumentare quanto più possibile la compliance delle donne nei confronti dei protocolli abortivi utilizzati e di ridurre i disagi legati a tale pratica. Nell'ottica di ottenere il miglior risultato terapeutico, con un minimo utilizzo dei farmaci e riducendo il più possibile i tempi di ricovero”. V. Trojano

**T. Volpicelli, A. Stile,
L. Terracciano, A. Resta**

Servizio di tutela sociale della maternità, Ospedale S. Paolo Napoli

Introduzione

Il termine aborto indica tutti quei procedimenti atti ad interrompere la gravidanza prima che l'embrione sia in grado di condurre una vita extrauterina autonoma.

Dopo la 15^a settimana di amenorrea, quando si provoca l'interruzione di gravidanza, possiamo parlare di "aborto terapeutico", ovvero di quell'intervento medico atto a liberare la madre dal prodotto del concepimento, nell'intento di evitare un pericolo in atto o un aggravamento sicuramente prevedibile per la vita o per la salute fisica e psichica della stessa.

L'articolo 6 della Legge 194/78 sostiene che l'interruzione volontaria di gravidanza dopo i primi 90 giorni viene definito aborto terapeutico e può essere praticata quando:

- **la gravidanza o il parto comportano un grave pericolo** per la vita della donna: malattie cardiovascolari e renali, tumore (se curati con trattamenti chirurgici e radiologici dannosi al feto; linfoma, leucemia, cancro dello stomaco, polmoni, ecc.). Oggi, con le nuove tecniche si riesce quasi sempre a dare alla donna ammalata la possibilità di portare a termine una gravidanza. Qualora la donna decida di interrompere, la decisione deve essere presa in collaborazione con uno specialista competente sulla malattia che giustifichi l'interruzione;

- **quando siano accertati processi patologici**, tra cui quelli relativi a rilevanti anomalie o malformazioni del nascituro, che determinino un grave pericolo per la salute fisica e psichica della donna: rientrano in queste condizioni le donne che hanno contratto la prima infezione durante la gravidanza di rosolia o altre malattie infettive che possono essere dannose per il feto, entro le prime 12 settimane, o quelle gravidanze esposte a sostanze teratogene.

Tale tecnica è oggi possibile grazie all'uso di **prostaglandine per uso topico come il gemeprost**: l'applicazione in vagina di questa

sostanza determina, o almeno facilita, la dilatazione del canale cervicale e l'inizio delle contrazioni uterine che culminano nell'espulsione del feto e annessi.

Di fondamentale importanza è stata l'associazione di queste molecole con la **RU486** o **Mifepristone**, steroide antiprogesterinico, brevettato nel 1981 in Francia dalla ditta Roussel-Uclaf e che, a causa di violente reazioni da parte di gerarchie ecclesiastiche, è stato sperimentato negli Stati Uniti a partire dal 1988.

Il mifepristone, introdotto in Francia dalla Roussel Uclaf (da cui RU486, nella sigla del nome del farmaco), presenta un'azione anti-glucocorticoide, anti-progestinica e una lieve azione anti-androgenica, in quanto esercita un antagonismo competitivo con i recettori di questi ormoni sia in vitro che in vivo.

Per quanto riguarda l'azione anti-glucocorticoide, il mifepristone esercita la sua azione inibendo il feedback di controllo del cortisolo, da cui consegue l'aumento dell'ACTH e dell'LPH (lipotropina) e la soppressione della vasocostrizione cutanea o la diminuzione degli eosinofili circolanti. Gli effetti anti-glucocorticoidi sono dose-dipendenti. Non sono riscontrati deficit della funzionalità surrenalica durante la somministrazione di RU 486. In qualità di anti-progestinico la sua azione è dovuta alla competitività

che esprime nei confronti dei recettori per il progesterone.

Quando il progesterone occupa i propri recettori, attiva la trascrizione genica, mentre il mifepristone antagonizza questi effetti occupando, in modo competitivo i recettori per il progesterone, senza stimolare la trascrizione delle proteine.

Gli effetti del mifepristone sull'utero interessano l'endometrio, il miometrio, la decidua e la cervice:

- in caso di impianto dell'uovo fecondato, l'inibizione della trascrizione, dovuta al complesso recettore PR-mifepristone, determina una necrosi con danno vascolare dei vasi endometriali e il distacco del prodotto del concepimento (azione intercettiva e contragestiva);
- permette la formazione di gap-junction tra le cellule, rafforzando l'afflusso del Calcio nel compartimento cellulare e aumenta la sensibilità del miometrio alle prostaglandine esogene, determinando un incremento delle contrazioni uterine; (3)
- sulla cervice, al contrario del progesterone, permette il rilascio di ossido nitrico (NO) e l'aumento dell'espressione dell'i-NOS (inducibile NO synthase) con conseguente maturazione cervicale;
- determina un aumento dell'espressione dei recettori ER (recettori estrogenici), PR (recettori progestinici) e AR (re-

ettori androgenici), suggerendo il suo effetto antiproliferativo: in molti studi si è evidenziato che l'uso del mifepristone, a basse dosi (1-2mg die) è associato a ipomenorrea o addirittura amenorrea;

- inibisce o ritarda l'ovulazione. Quindi, possiamo affermare che il mifepristone, essendo uno steroide antiprogesterinico, rende più sensibile il miometrio alle contrazioni indotte dalle prostaglandine e ammorbidisce e dilata la cervice uterina.

Trials eseguiti in Francia dal 1980, hanno dimostrato che il mifepristone, se preso da solo, ha proprietà abortive solo nel 65% dei casi dopo i 49 giorni di gestazione; se associato ad una prostaglandina somministrata due giorni dopo il trattamento con tale molecola, ha un'efficacia abortiva che raggiunge il 95%.

La dose autorizzata è 600 mg, ma ci sono prove che anche dosi inferiori sono efficaci per l'aborto farmacologico entro la 20^a settimana di amenorrea.

Secondo le linee guida del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, per le interruzioni di gravidanza nel primo e secondo trimestre di gestazione, sono consigliati i seguenti protocolli (non registrati):

- fino alla 7^a settimana di gestazione (e come opzione tra la 7^a e la 9^a di gestazione), 200 mg di mifepristone per bocca seguiti

dopo 36 ore da 500 µg di gemeprost intravaginale ;

- per aborto farmacologico nel secondo trimestre (fino alla 20^a settimana di gestazione), 600 mg di mifepristone per bocca seguiti dopo 36 ore da 1 mg di gemeprost intravaginale ogni 6 ore.

Secondo il protocollo presente sul foglio illustrativo del farmaco, il mifepristone adoperato come pre-trattamento prima delle prostaglandine per l'interruzione volontaria di gravidanza o in caso di morte endouterina per indurre il travaglio di parto, deve essere somministrato in un'unica dose di 3 compresse contenenti ciascuna 200 mg di mifepristone. Il farmaco deve essere sempre assunto in presenza di un medico.

Esistono infatti possibili effetti collaterali (vedi Tabella). L'uso del mifepristone richiede che siano prese misure atte a prevenire la sensibilizzazione al fattore RH insieme alle misure abituali prese durante qualunque interruzione della gravidanza.

Controindicazioni all'uso del trattamento sono asma grave non controllata, gravidanza ectopica sospetta, insufficienza surrenalica cronica, porfiria.

Le perdite di sangue che si verificano dopo un aborto spontaneo e sono paragonabili a quelle dei giorni in cui il flusso mestruale è maggiore. Come dopo un aborto chirurgico, si potrebbe avere

Premedicazione con RU486 (mifepristone) in associazione con Gemeprost nell'induzione dell'aborto farmacologico terapeutico

Nostra esperienza

■ **Obiettivo del nostro studio è stato quello di indagare, nell'ambito dell'esperienza clinica del servizio di lvg presso l'ospedale San Paolo, l'andamento dell'uso del mifepristone, come farmaco adoperato per la pre-interruzione, associato ad una prostaglandina, solitamente il gemeprost, nell'interruzione volontaria di gravidanza in caso di malformazione fetale (15-22 settimane di gestazione)**

una nuova gravidanza già nelle prime settimane dopo l'aborto, anche se dovessero persistere ancora delle perdite ematiche. In caso di induzione di aborto terapeutico tardivo, il gemeprost, somministrato per via vaginale tramite l'introduzione di candele, è la prostaglandina di prima scelta, in quanto prepara e ammorbidisce la cervice uterina prima delle interruzioni chirurgiche, specialmente nelle primigravide. **Secondo il Committee for Medicinal Products for Human Use** dell'European Medicine Agency (EMA) nelle gravidanze oltre il 63° giorno, la somministrazione della posologia sia di 200 mg sia 600 mg, con successiva applicazione di prostaglandine (gme-

una prostaglandina, solitamente il gemeprost, nell'interruzione volontaria di gravidanza in caso di malformazione fetale (15-22 settimane di gestazione).

Materiali e Metodi

Il nostro è uno studio retrospettivo nel quale sono state arruolate tutte le pazienti candidate ad aborto terapeutico afferite presso il Centro per la tutela sociale della maternità dell'Ospedale San Paolo di Napoli, coordinato dai Dott. Alessandro Resta, Giancarlo Pezza e Piero Sarcinella, da aprile 2011 ad agosto 2014.

Abbiamo suddiviso le pazienti in due gruppi: gruppo A e gruppo B. **Il gruppo A comprende 43 pazienti** reclutate dal 01/04/2011

guiti, a 24-36 ore di distanza dalla somministrazione di Gemeprost (Cervidil) 1 mg per via vaginale, come da protocollo. In entrambi i gruppi abbiamo valutato: i giorni di degenza delle pazienti, con relativa valutazione dei tempi di espulsione del feto e dei costi di ricovero, e la compliance delle pazienti in corso di ricovero, mediante colloquio telefonico postumo.

Risultati

Le pazienti del gruppo A presentavano in media 3,65 gg di ricovero mentre le pazienti del gruppo B presentavano in media 2,11 gg di ricovero.

L'espulsione del feto si è verificata in seguito all'utilizzo di 7,12

trauterina sec. Karmann. I costi affrontati dalla struttura ospedaliera per il ricovero di ogni singola paziente del gruppo A sono stati in media significativamente inferiori a quelli affrontati per le pazienti del gruppo B. Il counselling telefonico effettuato con le pazienti ha evidenziato una maggiore tollerabilità nei confronti del ricovero e del protocollo terapeutico utilizzato nelle pazienti del gruppo B rispetto a quelle del gruppo A e una riduzione delle complicanze post intervento nelle pazienti sottoposte ad aspirazione endouterina sec. Karmann.

Conclusioni

Con la sentenza del 29 luglio 2004 la Corte di Cassazione ha

molazione con mifepristone non solo aumentano la compliance della paziente nei confronti del ricovero e un più rapido ritorno alla vita quotidiana, ma riducono, in maniera evidente, le spese affrontate dalla struttura ospedaliera per ogni singola paziente. **Altro dato importante** che con il tempo e con un numero di pazienti potrebbe prendere più corpo è la ridotta incidenza di complicanze nonché la maggiore tollerabilità all'intervento nelle pazienti sottoposte ad aspirazione endouterina sec. Karmann rispetto a quelle sottoposte a revisione cavitaria strumentale.

Molto si è discusso negli anni su quanto l'aspirazione endouterina sec. Karmann sia meno invasiva e più tollerata dalle pazienti rispetto alla revisione cavitaria strumentale, e di quante complicanze possano essere evitate con tale metodologia, i nostri dati sottolineano come nelle pazienti che assumono il mifepristone sia ridottissima la necessità di effettuare tale pratica chirurgica grazie soprattutto alla riduzione marcata dei residui intracavitari riscontrati dopo espulsione del feto e degli annessi fetali.

Nel gennaio del 2006 sul *Journal of Child Psychology and Psychiatry* è apparso un importante studio epidemiologico, il più grande del suo genere a livello internazionale, realizzato da D.M. Fergusson et al., che ha rilevato, basandosi su un campione di ricerca longitudinale, che le donne che avevano avuto un aborto indotto presentavano un alto tasso di rischio di avere problemi di salute mentale (42%) tra cui depressione, ansia, comportamenti suicidi e disturbi da abuso di alcool (50%) e sostanze illecite (67%) rispetto a quelle che non erano mai state in gravidanza (21%) e di quelle che avevano proseguito la gravidanza (35%). **Sulla scorta di questi ed altri dati** della letteratura nel corso dell'accurato counselling telefonico a cui abbiamo sottoposto le pazienti che avevamo preso in esame, il dato principale messo in evidenza è stata la loro intolleranza a tutte le pratiche cliniche effettuate in corso di ricovero fino ad arrivare ad una quasi insofferenza nei confronti del ricovero stesso. Tale riscontro è stato molto ridotto nelle pazienti che presentavano riduzione dei giorni di ricovero, con conseguente riduzione di tutte le pratiche cliniche e terapeutiche a cui erano sottoposte.

Compito del medico è preservare, soprattutto in queste pazienti, la salute fisica e mentale delle stesse e cercare di avere il miglior risultato terapeutico con un utilizzo minimo di farmaci e riducendo il più possibile i tempi di ricovero al fine di poter avere un rapporto costo-beneficio più adeguato possibile e poter andare incontro il più possibile alle esigenze della paziente e della struttura ospedaliera ospitante che troppo spesso ormai al giorno d'oggi si trova in difficoltà per problemi economici legati agli eccessivi costi dei ricoveri. **Y**

Compito del medico è preservare, soprattutto in questo contesto, la salute psico-fisica delle pazienti e cercare di ottenere il miglior risultato terapeutico con un utilizzo minimo di farmaci e riducendo il più possibile i tempi di ricovero

affermato che: *“L'interruzione volontaria di gravidanza è finalizzata solo ad evitare un pericolo per la salute della gestante, serio (entro i primi 90 giorni di gravidanza) e grave successivamente e che “le eventuali malformazioni o anomalie del feto rilevano solo nei termini in cui possano cagionare il danno alla salute della gestante e non in sé considerate, con riferimento al nascituro”.* Sulla scorta di quanto su citato risulta evidente che l'obiettivo primario del medico e della struttura che ha in cura queste pazienti sia aumentare quanto più possibile la compliance delle donne nei confronti dei protocolli abortivi utilizzati e una riduzione dei disagi legati a tale pratica clinica.

Altro dato, altrettanto importante, di cui bisogna tener conto nell'approccio alla paziente che deve effettuare una interruzione volontaria di gravidanza, è la valutazione dei costi, spesso esosi, sostenuti dal sistema sanitario nazionale per effettuare le procedure cliniche atte all'espletamento dell'aborto terapeutico.

I dati del nostro studio, seppur limitati dal numero dei casi ancora non significativo, sottolineano quanto la scelta di un adeguato protocollo terapeutico sia altrettanto importante sia nella gestione delle pazienti sottoposte a cicli di stimolazione per aborto terapeutico sia nella valutazione del costo-beneficio di tale servizio. La riduzione dei giorni di ricovero e la contestuale riduzione del tempo di espulsione del feto nonché l'utilizzo di un protocollo terapeutico che necessita di quantità di farmaco minori nelle pazienti che si sottopongono a sti-



Effetti collaterali del mifepristone

Dolori crampiformi addominali di tipo mestruale	• 20-30% delle donne non avverte alcun dolore • 50-60% accusa dolori sopportabili • 20-30% delle donne necessita di antidolorifici
Mal di testa	20-30%
Sintomi gastrointestinali	• 40-60% nausea • 20% vomito • 10-20% diarrea
Astenia	10%
Febbre	Solitamente < 38°C. Se > 38°C per >4h contattare il medico

prost), comporta effetti abortivi sovrapponibili. **Lo schema che noi abbiamo utilizzato nel nostro studio** comprende l'uso di 600 mg di mifepristone associato a gemeprost in vagina ogni 3 ore fino all'espulsione del prodotto del concepimento. Scopo del nostro studio è stato quello di indagare, nell'ambito dell'esperienza clinica del servizio di interruzione di gravidanza presso l'ospedale San Paolo, l'andamento dell'uso del mifepristone, come farmaco adoperato per la pre-interruzione, associato ad

al 28/03/2012 e sottoposte a ciclo di stimolazione del parto abortivo con Gemeprost (Cervidil) 1 mg, 1 ovulo ogni 3 ore fino ad un massimo di 5 ovuli/die, con eventuale sospensione per 24 ore e nuovo ciclo fino all'espulsione completa del feto, come da protocollo.

Il gruppo B comprende 137 pazienti reclutate dal 02/04/2012 al 31/08/2014 e sottoposte a ciclo di stimolazione con Mifepristone (Mifegyne) 600 mg (3 compresse da 200 mg ciascuna) assunti in un'unica dose per via orale e se-

candele di Gemeprost dopo 3,2 giorni di ricovero nelle pazienti del gruppo A, e di 1,07 candele di Gemeprost in associazione alla premedicazione con mifepristone e dopo 1,3 giorni di ricovero, nel gruppo B.

Il 70% delle pazienti del gruppo A e il 4% delle pazienti del gruppo B sono state sottoposte a revisione cavitaria strumentale post espulsione del feto e degli annessi fetali, mentre il 30% delle pazienti del gruppo A e il 96% delle pazienti del gruppo B sono state sottoposte ad aspirazione in-