



Giunte e Commissioni

RESOCONTO STENOGRAFICO

n. 7

N.B. I resoconti stenografici delle sedute di ciascuna indagine conoscitiva seguono una numerazione indipendente.

12^a COMMISSIONE PERMANENTE (Igiene e sanità)

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA PROCEDURA DI ABORTO FARMACOLOGICO MEDIANTE MIFEPRISTONE E PROSTAGLANDINE – PERCORSO GENERICAMENTE INDICATO COME «PILLOLA ABORTIVA RU486» – E VALUTAZIONE DELLA COERENZA DELLE PROCEDURE PROPOSTE CON LA LEGISLAZIONE VIGENTE; ORGANIZZAZIONE DEI PERCORSI CLINICI, VALUTAZIONE DEI DATI EPIDEMIOLOGICI ANCHE IN RELAZIONE AGLI STUDI INTERNAZIONALI SUL RAPPORTO RISCHIO/BENEFICI

122^a seduta: mercoledì 11 novembre 2009

Presidenza del presidente TOMASSINI

I N D I C E

Audizione del professore di farmacologia della facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Messina Achille Patrizio Caputi e del *past president* della International Federation of professional abortion and contraception Associates (FIAPAC) Christian Fiala

* PRESIDENTE	Pag. 3, 11, 16	* CAPUTI	Pag. 3, 11
BASSOLI (PD)	11	FIALA	6, 13
CALABRÒ (PDL)	9		
COSENTINO (PD)	10		
* PORETTI (PD)	10		
* RIZZOTTI (PDL)	9		

N.B. L'asterisco accanto al nome riportato nell'indice della seduta indica che gli interventi sono stati rivisti dagli oratori.

Sigle dei Gruppi parlamentari: Italia dei Valori: IdV; Il Popolo della Libertà: PdL; Lega Nord Padania: LNP; Partito Democratico: PD; UDC, SVP e Autonomie: UDC-SVP-Aut; Misto: Misto; Misto-MPA-Movimento per le Autonomie-Alleati per il Sud: Misto-MPA-AS.

Intervengono, ai sensi dell'articolo 48 del Regolamento, il professore di farmacologia della facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Messina Achille Patrizio Caputi ed il past president della International Federation of professional abortion and contraception Associates (FIAPAC) Christian Fiala

I lavori hanno inizio alle ore 14,35.

PROCEDURE INFORMATIVE

Audizione del professore di farmacologia della facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Messina Achille Patrizio Caputi e del *past president* della International Federation of professional abortion and contraception Associates (FIAPAC) Christian Fiala

PRESIDENTE. L'ordine del giorno reca il seguito dell'indagine conoscitiva sulla procedura di aborto farmacologico mediante mifepristone e prostaglandine – percorso genericamente indicato come «pillola abortiva RU486» – e valutazione della coerenza delle procedure proposte con la legislazione vigente; organizzazione dei percorsi clinici, valutazione dei dati epidemiologici anche in relazione agli studi internazionali sul rapporto rischio/benefici, sospesa nella seduta del 10 novembre 2009.

Comunico che, ai sensi dell'articolo 33, comma 4, del Regolamento, è stata chiesta l'attivazione dell'impianto audiovisivo e del segnale audio e che la Presidenza del Senato ha già preventivamente fatto conoscere il proprio assenso. Se non vi sono osservazioni, tale forma di pubblicità è dunque adottata per il prosieguo dei lavori.

È oggi in programma l'audizione del professor Achille Patrizio Caputi, professore di farmacologia della facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Messina e del professor Christian Fiala, *past president* della International Federation of professional abortion and contraception Associates (FIAPAC).

Senza frapporte indugi, cedo la parola al professor Achille Patrizio Caputi per la sua esposizione.

CAPUTI. Signor Presidente, essendo stato convocato come farmacologo, penso di dover sottolineare alcune questioni specifiche. Vorrei innanzi tutto illustrare le caratteristiche dei farmaci attualmente commercializzati per l'aborto farmacologico e approfondire poi il ruolo potenziale del mifepristone sul piano dell'efficacia e della sicurezza.

Da anni sono commercializzate in particolare due prostaglandine, nelle varie parti del mondo: il misoprostolo, da assumere per via orale, di cui parleremo più tardi, e il gemeprost, per via vaginale. Entrambi fun-

zionano da soli come abortivanti: se consideriamo l'*outcome* del misoprostolo, il gemeprost da solo è meno efficace, con un rischio di inefficacia attorno al 2,8 per cento; se confrontiamo poi le due prostaglandine con il mifepristone, troviamo che entrambe sono meno efficaci di quest'ultimo da solo.

Tuttavia, al momento attuale si parla non di un farmaco, ma della combinazione di due farmaci; il mifepristone e il misoprostolo, poiché l'azione del mifepristone da solo, come abortivante, è inferiore a quella dell'associazione dei due farmaci.

Un altro farmaco da tempo utilizzato è il metotrexato, antagonista dell'acido folico, utilizzato nel trattamento dei tumori: come sicuramente il Presidente sa bene, questo farmaco ha un'azione citotossica sul trofoblasto e viene utilizzato prevalentemente in caso di gravidanza extrauterina o tubarica. Infine, come dicevo, c'è il mifepristone, cioè la pillola RU486.

Il meccanismo d'azione delle prostaglandine è l'aumento della motilità uterina e la dilatazione della cervice; nel caso del metotrexato è la distruzione del trofoblastico perché, essendo un'antagonista dell'acido folico, ne impedisce lo sviluppo e quindi la moltiplicazione cellulare. Nel caso del mifepristone abbiamo invece due azioni.

Il mifepristone nasce come farmaco anticortisonico e quindi, potenzialmente, attivo contro il morbo di Cushing. La prima azione è del tipo antiglicocorticoide: come tutti i farmaci antiglicocorticoidi, determina un *rebound* sull'asse ipofisi-surrene, per cui a seguito della somministrazione del farmaco si evidenzia un aumento dell'ACTH e del cortisolo. Ovviamente, un aumento del cortisolo, involontariamente, produce una riduzione di parte delle capacità immunostimolanti dell'organismo.

Il farmaco ha poi mostrato una seconda proprietà, quella di antiprogesterone; un'antagonista del progesterone che, andandosi a legare sugli stessi recettori, determina un'inibizione del ruolo dell'altro a livello dell'utero. Si verifica così un'ischemia della parete e, quindi, dell'impianto, determinandone la necrosi; l'impianto al termine di questo processo si può staccare da solo.

È possibile perciò ottenere un aborto con il solo utilizzo di questa sostanza, anche se una maggiore efficacia la si ottiene allontanando, grazie alla aumentata motilità uterina determinata dalle prostaglandine, il feto. Questa azione principale si associa ad un'azione secondaria che può però avere importanza per gli effetti collaterali.

Il farmaco, bloccando il progesterone, determina una necrosi del tessuto: insorge così la possibilità che rimanga, per un certo periodo di tempo, del materiale necrotico all'interno dell'utero. Inoltre, l'apertura del collo dell'utero consente la risalita di germi dalla vagina. Nel caso ciò dovesse avvenire, avverrebbe in presenza di un'azione inibitoria sui glucocorticoidi: di conseguenza i meccanismi di difesa legati a questi, in particolare la liberazione di interleuchina-10, sarebbero ridotti.

Questo spiega i casi verificatisi, soprattutto all'inizio, di infezioni vaginali e le morti da *clostridium sordellii*. Il *clostridium sordellii* è un gram positivo anaerobio; nel 10 per cento delle donne è un componente della

flora vaginale. Risalendo dalla vagina, in condizioni di anaerobiosi quali quelle che si vengono a determinare a livello del feto proprio per l'ischemia che il mifepristone produce, può determinare l'infezione.

Dall'azione del mifepristone e delle prostaglandine può derivare altresì un aumento del flusso ematico e quindi di metrorragia: questi sono i due problemi, gli effetti collaterali più importanti. Gli altri effetti, come la nausea e i dolori, sono dovuti prevalentemente all'azione delle prostaglandine. I dolori si riscontrano in una percentuale elevata di persone, ed è giusto che sia così: fa parte del meccanismo di azione del misoprostolo; è come se si inducesse una gravidanza, provocando i dolori da contrazione.

Il mifepristone è in commercio da moltissimi anni ed è utilizzato anche in Paesi dell'*ex* Terzo mondo, come la Cina, l'India e Cuba.

Vi è stata un'evoluzione nella conoscenza del farmaco, che si può riscontrare in modo particolare dagli studi condotti dal «New England Journal of Medicine»: si tratta di un'analisi attenta di quanto è successo e dell'evoluzione delle infezioni, soprattutto di quelle più gravi. Penso che siate a conoscenza della *planned parenthood*, praticata da un gruppo di ospedali americani che, a partire dal 1994, ha seguito migliaia di donne. All'inizio, detti ospedali operavano in due modi; una parte di essi somministrava a tutte le donne affette da malattie sessualmente trasmesse un antibiotico (per ragioni economiche fu scelta la doxiciclina) al fine di combattere la *candida albicans*; altri ospedali di questo gruppo, invece, non facevano assolutamente nulla. Emerse che il numero di infezioni era di gran lunga superiore nel gruppo che non faceva nulla. A quei tempi – parlo degli anni dal 1994 al 1996 – la modalità con la quale veniva somministrata l'associazione di farmaci era la seguente: prima veniva dato il mifepristone e poi il misoprostolo per via vaginale. Ovviamente, andandosi a toccare la vagina per l'applicazione del misoprostolo, si poteva facilitare l'ingresso di germi.

Alla luce delle esperienze maturate, si è scelta la somministrazione del misoprostolo per via orale e l'utilizzo della doxiciclina «a tappeto» (farmaco nato inizialmente per combattere la candidosi) e la situazione si è evoluta. Attualmente, la percentuale di infezioni è praticamente pari a zero (il dato è di luglio 2009).

Per quanto riguarda le emorragie, all'inizio se ne verificavano in notevole numero; oggi, invece, si riesce a fermare le emorragie (a meno che non occorra ricorrere a una trasfusione, quando l'emorragia è grave) grazie all'ossitocina, che ha il duplice vantaggio di essere vasocostrittore e di stimolare la motilità uterina, come il presidente Tomassini sa anche meglio di me.

Penso che conosciate le percentuali di successo dell'interruzione di gravidanza farmacologica: rispetto alla chirurgia, non c'è ombra di dubbio che le percentuali di successo siano inferiori, ma non di molto.

Le percentuali di ritenzione, con tutto ciò che ne consegue, variano a seconda del Paese considerato. In Francia e negli Stati Uniti, ossia i Paesi che hanno maggiormente contribuito a fornirci dei dati, tali percentuali sono favorevoli ed oscillano a seconda del momento in cui si interviene.

Mentre l'interruzione volontaria di gravidanza (IVG) chirurgica si può praticare al terzo o al quarto mese, l'IVG farmacologica ha tempi ristretti: oscillano fra 49 e 63 giorni. Il successo è ovviamente maggiore quanto più si è vicini ai 49 giorni.

Con l'IVG farmacologica – secondo la mia opinione – permane il problema di quando la donna decide di interrompere il trattamento. Parlo del caso in cui la donna firma il consenso informato, assume il mifepristone e poi decide di fermarsi. In tale caso il medico deve essere molto attento: deve spiegare esattamente alla donna cosa succede. Può accadere, ad esempio, che l'aborto ci sia comunque, anche se lei ha assunto il solo mifepristone: il rischio è che permangano dei residui all'interno dell'utero. Se poi lei ha assunto anche il misoprostolo e questo non funzionasse (la percentuale è piuttosto bassa: si parla di meno dell'1,3 per cento), la donna non può decidere di trattenere il bambino, perché dai pochi dati di sorveglianza spontanea raccolti finora dall'FDA (*Food and drug Administration*), risulta un elevato numero di malformazioni fetali. Questi gli elementi che desideravo portare alla vostra riflessione, da un punto di vista della sicurezza della donna.

FIALA. Signor Presidente, innanzi tutto vorrei ringraziare la Commissione per l'onore che mi è stato accordato di poter esporre le mie esperienze in merito a questo tipo di terapia. Effettuo interruzioni di gravidanza farmacologiche fin dal 1996; inizialmente in Francia e da dieci anni anche in Austria. Ho anche presentato una dissertazione presso l'Università di Stoccolma sull'interruzione di gravidanza farmacologica.

Alcune pazienti italiane sono venute a Vienna per sottoporsi a questo tipo di procedura e perciò abbiamo tradotto il nostro sito *web* anche nella lingua italiana; potrete da lì ottenere ulteriori informazioni.

Passerei ad illustrare la situazione attuale in Europa per riferire su alcuni aspetti medici dell'interruzione di gravidanza. La storia dell'interruzione di gravidanza farmacologica inizia circa vent'anni fa: il Mifegyne viene utilizzato per la prima volta in Francia nel 1988; in seguito verrà adottato in Gran Bretagna, in Svezia e, dal 1999-2000, nella maggior parte dei Paesi europei. Attualmente, solo l'Irlanda e l'Italia non ne hanno ancora ammesso la commercializzazione.

Come vedete dalla cartina proiettata alle mie spalle, il Mifegyne è utilizzato in numerosi Paesi del mondo. La cadenza temporale è quella che vi indicavo; vedete che negli ultimi anni l'hanno adottato i Paesi dell'Europa dell'Est e alcuni Paesi in via di sviluppo.

Da questo punto di vista, l'Italia rappresenta un'eccezione: è l'unico Paese in cui, pur esistendo una legge per l'interruzione della gravidanza, non è ancora stato autorizzato l'uso di questo farmaco. In Portogallo fino al 2007 l'interruzione di gravidanza era vietata, dopodiché c'è stata la legalizzazione, e a distanza di circa un mese, l'autorizzazione alla commercializzazione del farmaco Mifegyne.

La successiva immagine mostra una tabella dell'OMS (Organizzazione mondiale della sanità) sui metodi di interruzione della gravidanza:

l'intervento farmacologico attraverso i due prodotti in questione rappresenta una procedura raccomandata e praticata da oltre vent'anni.

Nei Paesi in cui vi è un facile accesso all'interruzione di gravidanza, circa il 50-60 per cento delle donne sceglie l'interruzione farmacologica. Come mostra il grafico, il metodo incontra un elevato livello di accettazione da parte della donna.

Per quanto riguarda l'applicazione del metodo, non vi è un'incidenza sul numero delle interruzioni di gravidanza: nei Paesi dove esiste l'interruzione legale, il numero delle interruzioni non è aumentato; ciò è dimostrato dalle statistiche rilevate in Inghilterra, Francia e Svezia. L'introduzione di tale metodo fa solo sì che l'interruzione avvenga più precocemente. Nella tabella che riguarda la Svezia, si vede che le interruzioni praticate nelle prime 8 settimane sono aumentate, mentre è calato il numero delle interruzioni nel periodo successivo. Il numero complessivo è rimasto identico; le donne però hanno deciso di interrompere prima.

Il dato emerge ancora più chiaramente analizzando le statistiche internazionali sulla durata gestazionale: mentre in Italia solo il 38 per cento delle donne chiede di interrompere la gravidanza prima della nona settimana, in Germania e in Olanda lo chiede il 70 per cento. Penso che ciò sia dovuto al fatto che in Italia l'interruzione farmacologica non è ancora accessibile. Senza contare che ci sono alcuni ostacoli all'accesso: penso ai periodi di riflessione che devono essere rispettati.

Un periodo di riflessione di sette giorni rappresenta un'ulteriore difficoltà, e questo comporta un ritardo dell'interruzione; in Austria, invece, il periodo di riflessione non è previsto.

Per quanto riguarda il dibattito sull'interruzione della gravidanza, spesso vengono mostrate immagini in cui si vede un feto ormai completamente sviluppato, praticamente un bambino poco prima della nascita. In realtà, l'interruzione di gravidanza farmacologica in un periodo precoce non riguarda il bambino, ma il sacco amniotico; quando non si è ancora formato il feto.

Per quanto riguarda la normativa nei diversi Paesi europei, abbiamo riscontrato che le esigenze delle donne spesso non vengono quasi per nulla prese in considerazione e che le normative, in realtà, riflettono le fantasie delle persone che non hanno esperienze in materia o che non sono colpite personalmente. Penso che questo sia un aspetto molto importante che non potremmo tollerare in nessun altro settore professionale; un politico o un giornalista non permetterebbero mai ad un profano di intervenire in merito alla propria professione.

Facciamo un confronto con il Viagra: anche se si tratta in realtà di un *gender issue*, penso che detto farmaco non abbia un'importanza medica fondamentale, eppure è stato autorizzato in tutto il mondo. Vorrei anche ricordare che il Viagra è un prodotto molto pericoloso: nei primi sei mesi della sua somministrazione negli Stati Uniti ci sono stati 130 casi di esiti letali. È certo che, se si fa un confronto con Mifegyne, possiamo capire qual è il prodotto migliore.

L'effetto del Mifegyne è il blocco dei recettori: come potete vedere dalla diapositiva, è come se la chiave non riuscisse più ad inserirsi nella toppa. Ne deriva che l'endometrio all'interno dell'utero si distacca e ne segue un aumento delle contrazioni all'interno dell'utero; è quanto succede durante le mestruazioni o la gravidanza.

Il processo, in effetti, è difficilmente distinguibile da un aborto spontaneo; esiste in medicina una sorta di insufficienza del corpo luteo che spesso comporta un aborto spontaneo non distinguibile per nulla dall'aborto indotto dal Mifegyne. La somministrazione di Mifegyne determina il *point of no return*: con altissima probabilità ci sarà l'interruzione di gravidanza; con la somministrazione poi delle prostaglandine, si avrà la contrazione dell'utero e l'espulsione del sacco gestazionale. L'espulsione può avvenire nelle ore successive o anche il giorno dopo.

Da queste immagini ecografiche potete vedere una gravidanza in fase molto precoce: non c'è il sacco amniotico, ma i valori dell'ormone beta-HCG indicano che la donna è gravida. La signora ha così assunto Mifegyne e dopo qualche giorno si è sottoposta ad una nuova analisi, che ha rivelato che l'interruzione era avvenuta. La diapositiva mostra il sacco gestazionale che è stato espulso e di nuovo il controllo eseguito nella quinta settimana. Questa immagine tratta alla sesta settimana mostra il sacco vitellino e il sacco gestazionale.

Alcune pazienti in fase di controllo possono presentare del sangue o dei tessuti ancora non espulsi; ciò è possibile e normale. Posso dire, sulla base della mia esperienza ventennale, che non è un problema o una fonte di infezioni. Potete ancora vedere da quest'altra diapositiva la curva di diminuzione dell'ormone beta-HCG a causa dell'avvenuta interruzione.

È sorto un dibattito circa il luogo di assunzione di Cytotec, se cioè possa avvenire a casa. Ricordo che l'interruzione di gravidanza avviene all'atto dell'assunzione del mifepristone e che il processo non può essere invertito. L'assunzione di Cytotec a casa è una prassi diffusissima negli Stati Uniti e in altri Paesi occidentali, come la Svezia e l'Austria, ma anche in Paesi dell'Oriente, come la Tunisia. Alcuni studi dimostrano che si tratta di un metodo sicuro. Le donne, se hanno problemi come una piccola emorragia, vogliono stare a casa perché si sentono più sicure. Ovviamente è molto importante per la donna poter scegliere dove assumere questo medicinale.

Abbiamo condotto e pubblicato degli studi che dimostrano come le donne preferiscano assumere il secondo farmaco a casa; del resto, immagino che una donna, se ha una piccola emorragia, preferisca essere a casa e non in clinica. Come dato aggiuntivo alla nostra esperienza, ricordo che nel 2004 in Svezia è stata emessa una raccomandazione ufficiale affinché la somministrazione di Cytotec avvenisse a casa.

Vorrei concludere dicendo che Mifegyne ha anche altre indicazioni: non soltanto l'interruzione di gravidanza in fase precoce, ma anche la preparazione della cervice nella fase precedente l'interruzione della gravidanza. Anche se c'è un'indicazione medica per un'interruzione in fase più avanzata, questo prodotto presenta un progresso notevole rispetto ai precedenti.

Se mi permettete, penso che sia importante riconoscere, come uomini, che le donne devono sopportare un grande peso, per quanto riguarda la riproduzione: devono quindi poter anche assumere le proprie decisioni. Sulla base della nostra esperienza ventennale, possiamo dire che questo prodotto è molto sicuro e viene scelto dalla metà delle donne.

CALABRÒ (*PDL*). Non mi è chiara innanzi tutto una questione; mi è parso di capire dalla relazione che per il meccanismo ischemico che si viene a determinare si possono riscontrare piccoli residui necrotici all'interno dell'utero. Se questi sono di dimensioni ridotte – come mi è sembrato di cogliere – possono essere evidenziati adeguatamente da uno studio ecografico e come tali dare indirizzo ad una revisione chirurgica dell'interruzione oppure vi è il rischio che possano rimanere in sede?

È stato detto nel secondo intervento dal dottor Fiala che l'esperienza dimostra che non ci sono rischi di infezioni. Al riguardo non ho alcuna esperienza poiché faccio altro tipo di mestiere, ma nutro qualche perplessità sul fatto che un residuo necrotico in una parete uterina non possa facilitare una serie di infezioni.

Il dottor Fiala ha poi evidenziato l'immagine di un sacco amniotico. È stato detto che l'interruzione può essere effettuata con questo metodo con maggiore sicurezza al di sotto della nona settimana; come dicevo, faccio il cardiologo e, eseguendo la diagnostica prenatale cardiologica, posso affermare con sicurezza che non alla nona settimana, ma ben prima, è possibile evidenziare con molta chiarezza un cuore che batte, le quattro camere, i vasi che salgono, le valvole atrio ventricolari e le valvole semilunari. Quindi non è un sacco amniotico, bensì una struttura, un organismo con degli organi funzionanti.

RIZZOTTI (*PdL*). Signor Presidente, forse il dottor Fiala non conosce abbastanza bene il motivo per il quale è stata decisa la nostra indagine conoscitiva. La nostra è una Commissione parlamentare che non sta discutendo del diritto della donna ad abortire: anche in Italia, nonostante non sia ancora in commercio la pillola RU486, il diritto all'aborto è assoluto; è soltanto la donna a scegliere, e questo non si mette in discussione. Non stiamo conducendo una discussione etica, ma scientifica.

Anch'io sono un medico e mi sono abbastanza stupita di quella che forse è una sua novità – cercherò di colmare questa mia lacuna – perché mi è sempre stato insegnato che il sacco vitellino non è un oggetto qualsiasi, ma un embrione vitale. Ciò premesso, ripeto, scegliere è diritto assoluto della donna.

CALABRÒ (*PdL*). Signor Presidente, vorrei aggiungere un'altra domanda alle altre che ho già posto. Dottor Fiala, lei ha dichiarato, in base al suo studio, che la donna preferisce gestire in casa una piccola emorragia. La mia domanda è la seguente: la donna può sapere in anticipo se si tratta di una piccola o di una notevole emorragia? Inoltre, la donna preferisce gestire in casa un'emorragia rilevante?

COSENTINO (*PD*). Signor Presidente, a causa della rapidità dell'esposizione non ho avuto modo di studiare con attenzione le tabelle comparate relative ai Paesi europei, ma si tratta di dati che approfondirò leggendo la relazione che il dottor Fiala ci ha gentilmente messo a disposizione. Soprattutto, mi interessa che questa Commissione nella sua relazione conclusiva sappia tener conto delle diverse esperienze e delle diverse normative vigenti nei vari Paesi. Nel caso in cui i nostri auditi avessero ulteriori elementi utili per il lavoro della nostra Commissione, potremmo acquisirli anche successivamente.

Vorrei sapere se dai dati del dottor Fiala emerge qualche elemento relativo all'opportunità non dico di prescrivere, ma di indirizzare a una scelta di ricovero ordinario per tre giorni, dal momento dell'assunzione del primo farmaco al momento dell'espulsione completa del feto. Non sto chiedendo l'opinione del dottor Fiala, ma di conoscere un dato, ossia se vi siano altri Paesi europei o extraeuropei che abbiano deciso la combinazione dei farmaci attraverso l'indicazione di tre giorni di ricovero ordinario in ospedale.

PORETTI (*PD*). Signor Presidente, vorrei far presente alla senatrice Rizzotti che la nostra non è una Commissione scientifica. Il fatto che audiamo anche degli esperti...

PRESIDENTE. Siamo una Commissione politica nel corso di un'audizione scientifica.

RIZZOTTI (*PdL*). Non si sta discutendo un tema politico.

PORETTI (*PD*). Ma certo che stiamo discutendo di un tema prettamente politico, tanto è vero che siamo in Parlamento, altrimenti ci troveremmo in un'altra sede. Siamo in Parlamento e le informazioni che ci sono state fornite dovrebbero servire – almeno questo è lo scopo dichiarato della Commissione – a capire la compatibilità dell'aborto medico e farmacologico con la legge n. 194 del 1978.

Gli interessanti elementi che il dottor Fiala ci ha fornito riguardano anche la somministrazione del primo e del secondo farmaco, ossia un tema che abbiamo dibattuto fin dall'inizio. Come ha sottolineato il senatore Cosentino, la domanda, che è diventata un po' il «tormentone» di tutte le audizioni, è se esistono Paesi al mondo che ricoverano la donna obbligatoriamente per tre giorni. Ciò tenendo presente che in Italia trattamenti sanitari obbligatori, almeno in questo caso, non esistono.

Vorrei capire meglio un aspetto che purtroppo era presente quando l'aborto in Italia non era legale. Prima della legge sull'aborto, in Italia si assisteva a quello che molti hanno definito turismo – ma che di turistico aveva davvero poco – di donne che andavano a praticare l'aborto nei Paesi dove ciò era consentito. Il dottor Fiala ha sottolineato che il loro sito *web* è tradotto anche in italiano, dato che vi sono donne italiane che vanno ad abortire in Austria; lo stesso accade in Svizzera. Vorrei sa-

pere se le donne che intendono abortire si recano in Austria o in Svizzera per ricorrere esclusivamente alla pillola RU486.

PRESIDENTE. In qualità di relatore, vorrei porre alcune domande. Mi preme anzitutto ricordare ai nostri auditi che, come ha ricordato il senatore Cosentino, qualora dispongano di ulteriori informazioni, potranno farci pervenire i loro documenti anche in una fase successiva a questa audizione. Il professor Fiala ci ha esposto una valutazione relativa alla messa in commercio della pillola RU486 nei diversi Paesi. In primo luogo, vorrei sapere se ha a disposizione informazioni su chi ne sostiene la spesa, se lo Stato o i cittadini; in secondo luogo, domando se esiste una legislazione specifica che regola il tipo di aborto; infine, desidero conoscere la percentuale di utilizzo del metodo medico.

Essendo ginecologo e conoscendo il suddetto farmaco da vent'anni, so che una delle regole elementari della medicina è che quando una metodica nuova è più facile da diffondere, meno invasiva e meno costosa, essa soppianta completamente la tecnica precedente. Tuttavia, per quanto ne so e in base ai dati che l'AIFA ci ha fornito, la percentuale di utilizzo dell'aborto farmacologico è molto modesta rispetto all'aborto chirurgico.

Vorrei quindi rivolgere sia al professor Caputi sia al professor Fiala una domanda che ho spesso rivolto agli auditi: vorrei sapere se, nell'ambito dell'utilizzo di un metodo o della messa in commercio di un farmaco, si seguono studi di superiorità o di non inferiorità. In questo caso si tratta del confronto tra una metodica chirurgica e una medica, ma credo che una risposta in proposito sia molto importante.

Infine, dalle immagini che il professor Fiala ci ha mostrato emerge che ad un esame finale le gonadotropine risultano diminuite, ma non ancora azzerate. Purtroppo, dall'esperienza ginecologica so che in qualche caso – per fortuna molto raro – anche a quei livelli è possibile una degenerazione molare (nell'ambito benigno; ma in qualche caso si potrebbe trattare di corioncarcinoma). Vorrei sapere se ci può dire qualcosa sulla percentuale di insuccesso del metodo, quando va poi comunque completato con un intervento chirurgico; sulla sicurezza nel tempo, se quelle gonadotropine vanno ad azzerarsi con la completa liberazione della camera uterina e in quanto tempo ciò avviene.

BASSOLI (PD). Chiedo scusa se faccio una domanda la cui risposta era forse presente nella relazione del dottor Fiala, ma ero in Commissione parlamentare per le questioni regionali e non ho potuto allontanarmi per arrivare in orario. Vorrei sapere se anche nella altre realtà europee in cui è stato introdotto questo sistema, le donne possono scegliere tra sistema farmacologico e sistema chirurgico per abortire.

CAPUTI. Ho ricevuto due domande, una dal senatore Calabrò e una dal Presidente. Vorrei cominciare da quest'ultimo, che mi chiedeva se per i nuovi farmaci si accettano studi di superiorità oppure studi di non inferiorità. La maggior parte degli studi che abbiamo preso in considerazione

negli ultimi anni per approvare questi farmaci sono studi di non inferiorità. Il motivo è che condurre uno studio di superiorità richiede tempi lunghissimi, soprattutto quando si tratta di farmaci per i quali abbiamo bisogno di grandi numeri per dimostrare la superiorità dell'uno rispetto all'altro. In questo caso peraltro stiamo parlando di due metodi diversi, l'uno farmacologico e l'altro chirurgico; quindi, potremmo ricorrere non agli studi clinici, ma soltanto agli studi osservazionali, che sono stati condotti e che ci permettono di dire qualcosa anche con riferimento ai quesiti posti.

Abbiamo di fronte due tipi di studi: da un lato, i *trials* clinici condotti dal professor Fiala sotto condizioni sperimentali controllate; dall'altro abbiamo a disposizione dati epidemiologici e di segnalazione. Al riguardo è utile prendere in considerazione i dati raccolti dall'FDA dal 2000 in poi: si tratta di segnalazioni spontanee riferite a reazioni avverse avvenute in vari ambienti. Dai dati emerge che rispetto ad uno dei grossi problemi, vale a dire le infezioni, nel 2004 (il dato è desunto da «The annals of pharmacotherapy») i casi sono stati in tutto 46, in base alle segnalazioni spontanee.

Se invece andiamo a vedere che cosa è successo dal 2005 al 2008 (i dati sono stati raccolti da tutti i centri degli Stati Uniti che praticano aborti, anche di tipo chirurgico) risulta che nel primo anno ci sono stati 72.000 aborti, nel secondo 78.000 aborti, nel terzo 33.000 aborti e nel quarto 43.000 aborti, in diversi periodi e con le metodologie che mutavano man mano che le evidenze precedenti inducevano a delle modifiche.

Il risultato significativo è che gli americani hanno registrato 67 infezioni nel primo periodo (esattamente un anno, dal 2005 al 2006) e soltanto due infezioni nei primi sei mesi del 2007. Se si considera questo dato, si tratta dell'abbattimento del 90 per cento dei casi. Nell'ultimo periodo in cui sono stati praticati 43.366 aborti i casi di infezione sono stati cinque. Ciò indica che l'evoluzione delle conoscenze di questo farmaco, passando dal *trials* clinico (dove le condizioni sono sperimentali) alla generalizzazione, ha comportato dei miglioramenti terapeutici tali da modificare sensibilmente il dato, confermato da tanti altri risultati.

I dati più recenti riguardanti le segnalazioni spontanee risalgono al 27 ottobre 2009 e sono stati raccolti dall'Organizzazione mondiale della sanità. Essi si riferiscono, oltre ai Paesi europei, anche ai Paesi del Terzo mondo, come Algeria, India, Israele, Sudafrica. I farmaci considerati sono due: il Mifeprex (commercializzato al momento solo negli Stati Uniti) e il Mifegyne. Su circa 5 milioni di segnalazioni riguardanti tutti i farmaci commercializzati, per il Mifeprex i casi sono 77 con la specifica indicazione «interruzione di gravidanza». Se volete, posso fornirvi la documentazione che vi consentirà di approfondirli caso per caso.

Per quanto riguarda il Mifegyne, che è molto più commercializzato (dalla Svezia ad Israele, dall'India alla Grecia), dal 2005 al 2009, su 5.909.000 segnalazioni relative a donne di età media di trent'anni (quindi con un'età che oscilla tra 19 e 43 anni), vi sono stati 70 casi.

La segnalazione spontanea, per quel che vale, indica che in tutti questi contesti il pericolo di cui si parla in realtà non c'è. Possiamo anche pensare che il medico non voglia segnalare alcuni casi, ma ricordo che

quello della segnalazione spontanea è il metodo con cui si registrano gli allarmi sul farmaco, ed è a seguito di essi che si fanno studi e registrazioni dei farmaci.

Se si pratica un attento uso della doxiciclina – questa è una mia opinione – e se, meglio ancora, si propone l'assunzione del misoprostolo per via orale, il pericolo non esiste. Purtroppo alcune Regioni italiane, come l'Emilia Romagna, continuano ad indicare la somministrazione del misoprostolo anche per via vaginale. Credo che, alla luce degli studi fatti, sarebbe opportuno assumere il misoprostolo solo per via orale piuttosto che per entrambe le vie.

Per quanto riguarda la necrosi, il meccanismo è in effetti necrotizzante. Questo metodo però è diverso dall'altro usato per moltissimi anni e che prevedeva l'utilizzo del gemeprost, vale a dire le prostaglandine. Se ben ricordo, in Svezia la paziente aspettava per 72-80 ore che le contrazioni uterine indotte dalle prostaglandine, unitamente all'apertura del collo dell'utero, facilitassero l'aborto. Quel vecchio metodo, che prevedeva la via endovenosa e così via, è stato sostituito, grazie al mifepristone, da un metodo diverso, che blocca i recettori del progesterone.

In base ai dati che abbiamo, risulta che il mifepristone da solo funziona. Il problema è che il mifepristone, qualche volta, provocando ischemia e quindi la morte del feto, non riesce ad ottenerne l'espulsione. Le percentuali di successo di un farmaco non sono mai del cento per cento; anche con il migliore farmaco diffuso da quarant'anni, esiste sempre una parte della popolazione che non risponde al trattamento.

Come sapete, è stata condotta una significativa revisione da una Commissione europea (su richiesta della Francia) composta dai massimi esperti. Essa ha evidenziato che quando il mifepristone era associato al gemeprost, il trattamento ha funzionato nel 95 per cento dei casi. Gli insuccessi terapeutici, secondo la Commissione europea, oscillano dall'1 all'1,4 per cento per l'aborto parziale con espulsione e dallo zero all'1,5 per cento per il totale non funzionamento. Le percentuali non superano mai il 4,6 per cento. In simili casi è obbligatorio ricorrere a un intervento chirurgico.

Lasciando il feto all'interno, ammesso che fosse vitale e arrivasse alla fine della gravidanza, in base ai pochi dati a disposizione (capite bene che condurre un *follow up* di donne che si sottopongono a procedure abortive e che poi non tornano è complicato), sappiamo che la possibilità di avere malformazioni fetali è elevata. Questo succederebbe anche se si usasse il Methotrexate: se non ci fosse l'aborto, bisognerebbe intervenire chirurgicamente.

FIALA. Signor Presidente, mi sono state poste diverse domande e cercherò di rispondere a tutte. Vorrei premettere che Mifegyne non è un farmaco nuovo, poiché in Francia è presente sul mercato da oltre vent'anni; viene usato da molto tempo in tanti Paesi europei occidentali ed anche negli Stati Uniti. Pertanto, su di esso esiste una buona documentazione; penso che di ben pochi altri farmaci si disponga di una documentazione

così completa, come nel caso di Mifegyne. Da oltre vent'anni disponiamo di informazioni molto sicure e chiare e possiamo basare le nostre conclusioni su tali evidenze.

Per quanto riguarda i residui a seguito di un'interruzione farmacologica, come è illustrato nell'immagine che vedete, può verificarsi una piccola emorragia; se rimane un pezzo di endometrio abbiamo imparato che ciò potrebbe costituire un rischio di infezione, pertanto tali tessuti vanno rimossi. Tuttavia, la medicina è soggetta ad evoluzione: dopo vent'anni, in una situazione analoga, il rischio di infezione è diventato trascurabile e di ciò dobbiamo prendere atto. Se un medico inizia con questo metodo e poi vede l'ecografia, procederà a un raschiamento.

Si può anche decidere di aspettare, perché solitamente questi coaguli vengono espulsi; non c'è alcuna indicazione che questo tipo di situazione possa costituire un ulteriore rischio. Questo è quanto risulta dalle nostre esperienze.

Vorrei inoltre sottolineare che l'azione del Mifegyne è identica e non distinguibile da una mestruazione, un aborto spontaneo o anche un parto, perché il processo è identico: c'è il blocco del recettore del progesterone, quindi è un processo fisiologico. Così come il progesterone cala durante la mestruazione o durante un aborto spontaneo, lo stesso succede in questo caso. Ripeto, il quadro clinico è identico a quello di un aborto precoce.

Tutto ciò che troviamo nell'interruzione farmacologica, accade anche nella fisiologia della donna; non sono pochi i casi in cui le donne hanno degli aborti spontanei.

Per quanto riguarda la durata della gestazione, l'immagine della diapositiva corrisponde a circa 6+0 settimane di gestazione, calcolate dal primo giorno dell'amenorrea; possiamo vedere che il sacco vitellino e l'embrione sono talmente minuscoli da non essere ancora rappresentabili a livello ecografico. Le donne che assumono questo farmaco lo fanno quindi in una fase molto precoce; si può fare dalla sesta alla nona settimana, ma, in quel caso, si vedrebbe l'embrione allo stadio di sviluppo corrispondente alla sesta-nona settimana.

Mi è stata poi posta una domanda circa l'assunzione del farmaco, se essa debba avvenire a casa o in ospedale; dobbiamo innanzi tutto tener presente che ogni gestazione può finire spontaneamente, sfociare in un aborto spontaneo. L'emorragia che segue l'assunzione farmacologica è identica a quella che si ha nel corso di un aborto spontaneo e, come avviene in quest'ultimo caso, circa l'1-2 per cento delle donne devono poi subire un intervento di *courettage*, che viene eseguito ovviamente in ambito ospedaliero. La donna chiama l'ambulanza e così si procede al ricovero.

Dal punto di vista medico, non esiste alcuna ragione che induce ad affrontare questo tipo di intervento in modo diverso rispetto ad un aborto spontaneo.

Vorrei poi sottolineare che con le mie affermazioni non intendevo avviare una riflessione etica, ma rimarcare l'esistenza di un vantaggio nell'interruzione farmacologica, che permette di intervenire nella fase precoce della gravidanza. Ad esempio, l'ecografia della diapositiva mostra

una fase molto precoce della gravidanza, in cui nel cavo uterino ancora non si vede ancora alcun sacco amniotico; la donna che si reca dal medico in questa fase certamente non pratica un'interruzione di gravidanza ed un *courettage*, mentre è già possibile l'assunzione di Mifegyne.

Riguardo alla necessità di prevedere tre giorni di permanenza della donna in ospedale, vorrei rilevare che nel mondo nessun Paese lo prevede; in tutti i Paesi l'intervento avviene in regime ambulatoriale. Esistono tuttavia Paesi, come la Danimarca e la Svezia, le cui legislazioni sanciscono che l'interruzione di gravidanza deve avvenire in ospedale; tali disposizioni sono in qualche modo un residuo delle norme che riguardavano l'interruzione di gravidanza chirurgica, adeguate a tale tipo di interruzione di gravidanza e difficilmente applicabili all'interruzione farmacologica.

In Svezia, come ho mostrato, l'interruzione farmacologica è il vero *point of no return*, che deve avvenire in ospedale, laddove invece la prostaglandina può essere assunta anche a domicilio. In altri Paesi è in corso un dibattito per rivedere la legge sull'interruzione chirurgica ed adeguarla all'intervento farmacologico. Nei Paesi in cui si assumono i due prodotti in clinica, la formula è quella del *day hospital*: dopo poche ore la donna torna a casa.

Vorrei poi rilevare come il cosiddetto turismo per accedere alle procedure abortive sia ancora una realtà; in Austria, ma anche in Svizzera, questo fenomeno è generato soprattutto dalla richiesta di RU486: a Vienna, somministriamo il farmaco alle donne, che poi tornano a casa e, due giorni dopo, assumono Cytotec.

Vorrei sottolineare che un sondaggio che abbiamo condotto sul finanziamento dell'interruzione di gravidanza ha fatto emergere che, ad eccezione dell'Austria, nella maggior parte dei Paesi vi è il rimborso da parte del Servizio sanitario nazionale per entrambi i metodi.

Per quanto riguarda la percentuale di interruzioni farmacologiche rispetto al totale, la statistica temporale indica che in alcuni Paesi l'evoluzione è stata molto lenta, in altri, invece, più rapida. Circa il 50-60 per cento delle donne – se possono scegliere – optano per il metodo farmacologico; questo dato riguarda le interruzioni fino alla nona settimana.

In molti Paesi sono presenti ostacoli amministrativi; in altri, come la Svizzera e la Norvegia, le procedure amministrative sono molto rapide: questi sfasamenti si riflettono poi nell'andamento della statistica.

Dal punto di vista medico, non si può esprimere un giudizio e stabilire quale sia il metodo migliore, poiché entrambi i metodi sono efficaci. Il metodo farmacologico ha un'efficacia che va dall'85 all'89 per cento; ritengo difficile avere un metodo con un'efficacia fino al 98 per cento. Credo che, dal punto di vista psicologico, sia molto importante lasciare alle donne la libertà di scelta.

Per quanto riguarda lo sviluppo di eventuali carcinomi, gli studi che hanno seguito l'andamento del beta-HCG hanno evidenziato come questo ormone sia arrivato quasi a zero e come non sia necessario seguirne l'andamento fino ad un livello così basso. Gli studi epidemiologici sull'inci-

denza dei tumori in Francia hanno già prodotto dei dati che dimostrano che non ci sono assolutamente rischi.

Vorrei ricordare che l'interruzione di gravidanza farmacologica è identica a un aborto spontaneo e pertanto non ci sono da aspettarsi grosse sorprese.

Il raschiamento dopo l'interruzione di gravidanza farmacologica è necessario in una percentuale di casi che oscilla dal 2 al 5 per cento; il dato dipende dall'esperienza del personale sanitario. Potete vedere dalla diapositiva un residuo di 12 millimetri nel cavo uterino: forse qualcuno già praticerebbe un *courettage*. Anch'io, all'inizio, credevo che si dovesse ricorrere subito ad un *courettage*; tuttavia, anche con queste ecografie possiamo stare tranquilli e dire che l'interruzione sarà completa.

Nei Paesi nei quali l'interruzione farmacologica è autorizzata, le donne hanno sempre la possibilità di scelta tra le due metodologie.

Si è parlato di infezioni: anche in questo caso, si può fare un raffronto con gli aborti spontanei. L'incidenza delle infezioni, secondo studi condotti negli Stati Uniti, è pari all'1 per mille, ma siamo tutti d'accordo nell'affermare che l'incidenza delle infezioni è tale se non vi è stata somministrazione di antibiotici. Laddove sono somministrati gli antibiotici, l'incidenza è pari ad un caso su 50.000.

Infine, la questione della possibilità di effetti teratogeni, cioè di eventuali malformazioni del feto nel caso si prosegua la gravidanza, è molto problematica. Il fatto che il farmaco sia talmente efficace nel dare avvio all'interruzione della gravidanza fa sì che ci siano stati pochi casi di gravidanze portate a termine dopo la sua assunzione. Sono stati effettuati dei *test* sugli animali; ma solo pochi *test* sono stati condotti su donne che hanno portato a termine la gestazione; non ci sono dati affidabili.

Se una donna chiede un'interruzione farmacologica e la gestazione continua, può decidere comunque di portare avanti la gravidanza, ma dobbiamo farle presente che non disponiamo di dati certi sulle malformazioni; tuttavia, non si tratta di un motivo medico che può consigliare la pratica dell'interruzione chirurgica.

Spero di aver risposto a tutti i vostri quesiti. Ad ogni modo, resto a vostra disposizione per ulteriori chiarimenti.

PRESIDENTE. Ringrazio nuovamente i nostri ospiti per il contributo dato ai nostri lavori e dichiaro conclusa l'audizione.

Rinvio il seguito dell'indagine conoscitiva in titolo ad altra seduta.

I lavori terminano alle ore 15,45.