

INDICE

Riassunto	1
1. L'aborto interno	4
1.1 Definizione	4
1.2 Diagnosi	4
1.3 Terapia: gestione in attesa, medica e chirurgica	5
1.3.1 Gestione in attesa	5
1.3.2 Terapia medica	6
1.3.3 Terapia chirurgica	6
1.4 Protocollo della gestione farmacologica all'Ospedale Santa Croce di Fano	7
1.4.1 Criteri di inclusione	7
1.4.2 Criteri di esclusione	8
1.4.3 Procedura trattamento medico	8
1.4.4 Primo accesso	8
1.4.5 Secondo accesso	9
1.5 Obiettivo di ricerca	9
2. Materiali e metodi	10
2.1 Disegno dello studio	10
2.2 Popolazione indagata	10
2.3 Raccolta dati	10
2.4 Analisi statistica	11
3. Analisi statistica	12
3.1 Variabile "Successo"	12
3.2 Variabili "Età" e "Età gestazionale"	12
3.3 Variabili "Numero delle precedenti gravidanze", "numero dei precedenti parti", "numero dei precedenti tagli cesarei", "numero dei precedenti aborti"	13
3.4 Variabile "Effetti collaterali"	14

4. Risultati	15
4.1 Tasso di successo	15
4.2 Correlazione del successo del farmaco in base all'età	16
4.3 Correlazione del successo del farmaco in base all'età gestazionale	17
4.4 Correlazione del successo del farmaco in base al numero delle precedenti gravidanze	18
4.5 Correlazioni del successo del farmaco in base al numero di precedenti parti	20
4.6 Correlazioni del successo del farmaco in base al numero dei precedenti tagli cesarei	21
4.7 Correlazioni del successo del farmaco in base al numero dei precedenti aborti	22
4.8 Effetti collaterali	23
5. Discussione e conclusione	24
5.1 Sintesi dei risultati e confronto con la letteratura	24
5.2 Criticità emerse dallo studio	26
5.3 Implicazioni nella pratica	27
Bibliografia e sitografia	28

RIASSUNTO

Si definisce aborto spontaneo quando avviene l'interruzione della gravidanza prima delle 22 settimane di gestazione, in particolare si parla di aborto interno quando il prodotto del concepimento non viene espulso all'esterno entro un limite di 24 ore. Per la gestione dell'aborto interno sono previsti diversi trattamenti, la gestione in attesa, medica oppure chirurgica. L'elaborato si sofferma sulla gestione medica con l'utilizzo di misoprostolo sublinguale somministrato alle donne con aborto ritenuto che accedono nella UOC di Ginecologia e Ostetricia del presidio Ospedaliero Santa Croce di Fano. La terapia consiste nella somministrazione di 600mcg di Cytotec (3 cp da 200mcg) per massimo due volte a distanza di 3 ore, la paziente rimane in osservazione in OBI (Osservazione Breve Intensiva) nelle 3 ore successive ad ogni somministrazione, viene poi fissato un controllo dopo 14 giorni nel quale si valuta se sia avvenuta o meno l'espulsione del prodotto abortivo, nel caso di aborto mancato e/o incompleto è possibile poi ripetere la somministrazione di misoprostolo oppure può essere attivata la procedura chirurgica.

L'elaborato è uno studio di coorte retrospettivo che mira a individuare i tassi di successo e in particolare l'esistenza di correlazioni tra l'efficacia del farmaco e vari fattori, come ad esempio l'età della donna, l'età gestazionale, il numero delle precedenti gravidanze, dei precedenti parti, dei tagli cesarei e degli aborti. La popolazione indagata comprende donne con diagnosi di aborto ritenuto nel primo trimestre di gravidanza che scelgono come gestione la terapia medica con misoprostolo sublinguale. La raccolta dati è avvenuta nella UOC di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale Santa Croce di Fano, e i dati sono stati raccolti tramite Ausilya, il software dove sono contenuti i referti del Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico. Sono stati presi in considerazione i dati degli anni 2019, 2020, 2021 e gennaio e febbraio 2022, escludendo le donne che non sono tornate al follow-up, per le quali quindi è stato impossibile decretare se il farmaco abbia avuto efficacia o meno, si arriva a un totale di 145 donne.

I risultati principali dello studio sono: un elevato tasso di successo del misoprostolo, corrispondente al 91,8% e l'esistenza di correlazioni con l'efficacia del farmaco, anche se a volte vengono contraddette da studi riportati in letteratura. In particolare, è risultato nel campione un'età media minore nel gruppo del successo e un'età media maggiore nel gruppo del fallimento (35,95 anni contro 37,08 anni; $p=0,5015$), il risultato è stato però contraddetto

da uno studio che riportava un'età media maggiore nel gruppo del successo e minore nel gruppo del fallimento ($p=0,049$). Per quanto riguarda il tasso di successo correlato all'età gestazionale, si può notare che nel campione "5-9" settimane di gestazione il tasso di successo è del 92,70%, mentre nel campione "10-12" settimane di gestazione il tasso si abbassa ed è del 75%, l'efficacia del misoprostolo è quindi inversamente proporzionale all'età gestazionale, ed è confermato anche con gli studi riportati in letteratura. Parlando del numero di gravidanze avute in precedenza, facendo una distinzione tra primigravide e plurigravide, risulta un tasso di successo aumentato per le plurigravide (95,65% contro 84,91%), alla luce di questa differenza individuata nel campione è stata anche calcolata la p-value, che corrisponde a 0,03, la differenza risulta quindi statisticamente significativa. In letteratura però, è stato ritrovato un solo studio dove un aumentato numero di gravidanze viene associato a un tasso di fallimento aumentato. Analizzando invece nelle donne che hanno avuto gravidanze, i precedenti parti, tagli cesarei e aborti risulta che il tasso di successo nelle nullipare è leggermente più alto che nelle pluripare (96,30% contro 95,38%), questo risultato è confermato da diversi studi, che indicano la nulliparità come fattore predittivo del successo. Per i tagli cesarei invece, a causa della bassa numerosità del campione, risulta che chi ha effettuato almeno un taglio cesareo in precedenza, abbia un tasso di successo del 100% mentre chi non ne ha mai effettuati ha un tasso di successo del 94,37%, questo risultato infatti non viene confermato dagli studi, che indicano invece che il tasso di successo diminuisce significativamente se la donna in passato ha avuto una storia di taglio cesareo. Per gli aborti invece si rileva una percentuale di successo leggermente maggiore in chi non ha mai avuto aborti rispetto a chi ne ha avuti (96,49% contro 94,29%), in particolare chi ha avuto aborti senza una precedente revisione della cavità uterina ha avuto un tasso di successo del 100%, mentre chi ha effettuato una revisione della cavità uterina ha avuto un tasso di successo del 90%. Anche uno studio riportato in letteratura afferma che le donne che hanno avuto un precedente aborto hanno maggiori probabilità di fallimento della terapia medica. A proposito degli effetti collaterali, invece, sono risultati come più frequenti algie pelviche, abbondanti perdite ematiche e rialzo della temperatura corporea, meno frequenti diarrea, vomito, rossore e prurito, anche questi risultati sono confermati dagli studi.

Le maggiori criticità emerse dallo studio sono: la bassa numerosità campionaria e la difficoltà nella ricerca di studi specifici per il misoprostolo sublinguale, a causa dell'esistenza di

protocolli diversi per la terapia medica. Infatti, il misoprostolo può essere assunto per vie di somministrazioni differenti e con dosaggi diversi.

Lo studio è stato attuato con l'idea di poter scegliere in caso di aborto interno il trattamento più appropriato ed efficace in base alla tipologia di donna che si ha di fronte, dovrebbero essere compiuti però, ulteriori studi, su campioni più numerosi e con la possibilità di analizzare ulteriori variabili.

1. L'aborto interno

1.1 Definizione

L'aborto spontaneo, secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ^[1] (OMS), rappresenta l'interruzione della gravidanza con espulsione dell'embrione/feto prima delle 22 settimane di gestazione oppure diagnosi di morte fetale prima delle 22 settimane di gestazione senza tener conto dell'epoca di espulsione del feto e con un peso fetale minore di 500gr. Possiamo fare, inoltre, una distinzione sulle modalità con cui si presenta il quadro clinico dell'aborto ^[2], infatti si fa distinzione tra:

- aborto completo, quando c'è espulsione sia dell'embrione/feto, sia degli annessi ovarici;
- aborto incompleto, quando parte del prodotto del concepimento viene trattenuto in cavità uterina,
- aborto interno, quando il prodotto del concepimento non viene espulso all'esterno entro un limite di 24 ore.

L'elaborato si soffermerà proprio su quest'ultimo, parlando di diagnosi e trattamento nel primo trimestre.

1.2 Diagnosi

I segni ^[4] che ci possono far pensare ad un aborto interno possono essere: una scomparsa dei sintomi gravidici, un collo uterino chiuso all'esame obiettivo vaginale, senza perdite ematiche o, se presenti, molto scarse, assenza di contrazioni e un volume uterino inferiore a quello dell'epoca gestazionale, anche se questo avviene solamente se è passato del tempo dalla morte dell'embrione o del feto e vi è stato quindi un parziale riassorbimento del liquido amniotico. Per quanto riguarda gli esami ematici ^[2] può persistere una positività delle beta-HCG sieriche se vi è la rimanenza di vitalità di qualche piccola zona di tessuto coriale, per questo per porre una diagnosi sicura si utilizza l'ecografia.

Si definisce diagnosi ^[3] di aborto interno se:

- non si visualizza l'attività cardiaca in un embrione con lunghezza vertice-sacro uguale o superiore a 7,0 mm all'ecografia transvaginale;
- non si visualizza l'attività cardiaca in un embrione con lunghezza vertice-sacro uguale o superiore a 10,0 mm all'ecografia transaddominale;
- non si visualizza l'embrione in un sacco gestazionale con diametro medio uguale o superiore a 25,0 mm, si parla in questo caso di "blighted ovum" (o sacco gestazionale vuoto; uovo vuoto). La diagnosi di gravidanza anembrionica ^[2] è possibile farla dopo la 7^a settimana, in quanto a questa epoca gestazionale l'embrione deve essere visibile all'interno della camera gestazionale.

Dal punto di vista ecografico è possibile osservare inoltre una parete del sacco gestazionale frammentata, irregolare e separata dalla parete uterina. La diagnosi ^[4] fino alla 12^a settimana comunque può essere complicata, sono infatti necessari dosaggi seriati delle beta-HCG e monitoraggi ecografici a distanza di una settimana.

1.3 Terapia: gestione in attesa, medica e chirurgica

La gestione dell'aborto interno può avvenire in tre differenti modi, è possibile attuare una procedura di attesa, medica (tramite l'utilizzo di farmaci) o chirurgica (dilatazione cervicale e svuotamento della cavità uterina).

1.3.1 Gestione in attesa

La gestione in attesa, secondo le raccomandazioni del NICE ^[5], è consigliata in donne clinicamente stabili con aborto ritenuto come strategia di gestione di prima linea per 7-14 giorni. Secondo uno studio randomizzato controllato del 2013 ^[6] la gestione in attesa ha un tasso di successo del 75%, si evitano così le possibili complicanze del trattamento chirurgico e dell'anestesia, si ha inoltre anche un tasso di infezione pelvica più basso rispetto alla procedura chirurgica. Tuttavia, si ha una durata dell'emorragia e del dolore pelvico maggiore, e un aumento del numero di controlli ginecologici. Anche l'impegno emozionale per la donna non è indifferente, per questo spesso si cerca di velocizzare e si propone una gestione attiva medica o chirurgica.

1.3.2 Terapia medica

La terapia medica consiste nella somministrazione di farmaci che comportano l'espulsione della camera gestazionale dall'utero. Possiamo avere due approcci differenti: associazione di due farmaci o utilizzo di un solo farmaco. Nella procedura con due farmaci vengono utilizzati in associazione mifepristone (antagonista del progesterone) e misoprostolo (analogo delle prostaglandine E1). Il mifepristone provoca una modifica della recettività della decidua e la dilatazione e l'ammorbidimento della cervice uterina, mentre il misoprostolo, oltre alla maturazione cervicale, funge da uterotonico, stimola quindi l'insorgenza di contrazioni uterine e l'inizio della perdita ematica, durante la quale saranno espulsi i tessuti embrionali. I farmaci vengono somministrati secondo il seguente piano terapeutico, deliberato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ^[10]: pretrattamento con 600mg di mifepristone per via orale, seguito da misoprostolo 800mcg dopo 48 ore per via vaginale oppure 600mcg per via sublinguale, eventualmente ripetibile una volta dopo almeno tre ore. Nella procedura ^[11] con un solo farmaco viene utilizzato misoprostolo, 800mcg per via vaginale, oppure 600mcg per via sublinguale, il trattamento può essere ripetuto massimo due volte con un intervallo di 3 ore. In entrambe le procedure va poi eseguito un follow-up da 1 a 2 settimane dopo il trattamento, per poter confermare la completa evacuazione del materiale abortivo, nel caso si evidenzia presenza di materiale residuo in cavità uterina (spessore della rima endometriale ≥ 20 mm), è possibile, in accordo con la paziente, ripetere la somministrazione di misoprostolo, oppure si opta per il trattamento chirurgico. Il tasso di successo varia in base ai farmaci utilizzati, ad esempio il trattamento combinato di mifepristone e misoprostolo, secondo recenti studi ^{[12][13]}, è più efficace del solo misoprostolo, ed ha una percentuale di successo del 90% circa. Per quanto riguarda gli effetti collaterali ^[14], oltre sanguinamento e dolore pelvico, i più comuni riguardano soprattutto la somministrazione orale e sono nausea, vomito, diarrea, brividi e rialzo della temperatura. Le complicanze gravi come la necessità di trasfusione sono rare (<1%). In merito al rischio infettivo e all'uso di trattamento antibiotico ^[15], la terapia medica è associata a un rischio minore rispetto alla terapia chirurgica.

1.3.3 Terapia chirurgica

Per terapia chirurgica ^[2] si intende la revisione della cavità uterina (RCU), si svolge in regime di Day Hospital, sotto sedazione. La cervice uterina viene dilatata in maniera atraumatica grazie

all'applicazione 3-4 ore prima dell'intervento di una candeletta vaginale contenente 1 mg di gemeprost (un analogo della prostaglandina E2), o in alternativa ^[7] si somministra una dose di 400mcg di misoprostolo per via vaginale o sublinguale. Per via vaginale si somministra circa 3 ore prima della procedura ed ha un buon rapporto efficienza/sicurezza, per via sublinguale viene somministrato da 1 a 3 ore prima della procedura e ha una dimostrata maggiore efficienza. Se la dilatazione non è abbastanza, durante l'intervento, è possibile dilatare ulteriormente la cervice attraverso i dilatatori di Hegar, successivamente si procede all'aspirazione del materiale abortivo tramite isterosuzione, e se necessario si termina l'intervento con il raschiamento dell'endometrio tramite un cucchiaio smusso definito curette. La procedura ^[6] è rapida, ha un tasso di successo elevato (93,8% nei casi di aborto interno, 98% nei casi di aborto incompleto), c'è un minor dolore e una minor durata dell'emorragia. Complicanze gravi ^[8] si verificano in meno dell'1% dei casi, il tasso aumenta però con l'aumentare dell'età gestazionale. Tra le complicazioni gravi precoci abbiamo la perforazione dell'utero (0,1%) oppure meno comunemente dell'intestino o di un altro organo, emorragie maggiori (0,06%) che possono derivare dal trauma o da un utero atonico e lacerazioni cervicali (0,1-1%). L'anestesia generale o locale è raramente causa di gravi complicanze. Tra le complicanze ritardate più frequenti abbiamo invece sanguinamento e infezione significativa (0,1-2%). Nei casi di RCU ^[9] ripetute si possono verificare a lungo termine formazioni di aderenze tra le pareti uterine (sindrome di Asherman).

1.4 Protocollo della gestione farmacologica all'Ospedale Santa Croce di Fano

Nell'Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, in particolare nella UOC di Ginecologia e Ostetricia del presidio Ospedaliero Santa Croce di Fano, viene utilizzato nel caso di aborto interno nel primo trimestre, la terapia medica con l'utilizzo di solo misoprostolo (CYTOTEC), somministrato per via sublinguale secondo i seguenti criteri ^[16].

1.4.1 Criteri di inclusione

- Donne entro la 12^a settimana di gestazione, che dopo adeguato counselling mostrano una preferenza per il trattamento medico rispetto al trattamento chirurgico;

- aborto ritenuto con valori di CRL (Crown-Rump Length ovvero lunghezza vertice-sacro) ≤ 30 mm e diametro del sacco gestazionale ≤ 40 mm.

1.4.2 Criteri di esclusione

- Donne affette da copiosa metrorragia e con ritenzione di materiale ovulare;
- Donne emodinamicamente instabili o in fase di shock;
- Donne con sospetta gravidanza ectopica o molare;
- Donne affette da sepsi o PID;
- Donne portatrici di IUD;
- Donne portatrici di coagulopatie o che assumono anticoagulanti;
- Donne con allergia al misoprostolo;
- Donne che non comprendono le istruzioni per problemi linguistici o altre barriere;
- Donne labili psicologicamente con evidente inadeguatezza a gestire l'evento/ansietà grave;
- Donne che non possono ritornare ai controlli previsti.

1.4.3 Procedura trattamento medico

- Accesso della donna in pronto soccorso ostetrico-ginecologico e diagnosi di aborto ritenuto;
- Esclusione controindicazioni all'impiego della terapia con misoprostolo;
- Consenso informato redatto e firmato dalla paziente e dal medico illustratore;
- Programmare primo accesso;
- Eseguire il giorno prima del primo accesso: emocromo, PT, PTT, emogruppo sanguigno, fattore Rh e (negli ultimi due anni) un tampone molecolare per Covid-19.

1.4.5 Primo accesso

- Eseguire ecografia;
- In caso di Rh negativo, somministrare immunoprofilassi anti-D;
- Aborto interno: somministrare per via sublinguale 600mcg di CYTOTEC (3 cp da 200mcg), max per due volte a distanza di 3 ore (in caso di mancata espulsione del materiale abortivo documentata all'ecografia);

- Aborto incompleto: somministrare per via orale 600mcg di CYTOTEC in singola dose, oppure 400mcg di CYTOTEC in singola dose per via sublinguale;
- La paziente rimane in osservazione in OBI (Osservazione Breve Intensiva) nelle 3 ore successive ad ogni somministrazione;
- Dopo 3 ore dall'ultima somministrazione verrà eseguita un'ecografia e verrà dimessa;
- Verrà fissato un appuntamento 14 giorni dopo per verificare l'avvenuta espulsione.

1.4.5 Secondo accesso

- Visita ed ecografia transvaginale;
- In caso di avvenuto aborto verrà indicato un controllo ambulatoriale dopo circa 1 mese, previo dosaggio beta-HCG sierico;
- In caso di mancato aborto e/o incompleto (spessore rima endometriale >20 mm), è possibile ripetere la somministrazione di misoprostolo oppure verrà attivata la procedura chirurgica.

1.5 Obiettivo di ricerca

L'elaborato andrà ad analizzare i tassi di successo della terapia medica con l'utilizzo di misoprostolo somministrato per via sublinguale nella UOC di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale Santa Croce di Fano. Analizzerà, inoltre, se esistono delle correlazioni tra l'efficacia o meno della terapia e vari fattori come ad esempio l'età della donna, l'età gestazionale in cui è avvenuto l'aborto, il numero delle precedenti gravidanze, dei precedenti parti, tagli cesarei e aborti.

2. Materiali e metodi

2.1 Disegno dello studio

Il disegno di ricerca utilizzato per questo elaborato è uno studio di coorte retrospettivo.

2.2 Popolazione indagata

La popolazione indagata comprende donne che, nel primo trimestre di gravidanza, hanno avuto diagnosi di aborto ritenuto e che hanno, dopo adeguato counselling con il medico ginecologo, deciso di utilizzare il trattamento medico con misoprostolo. Tra i criteri di inclusione è richiesta l'espulsione del prodotto abortivo durante l'osservazione della paziente in OBI, oppure la presenza della donna al follow-up del 14° giorno, in modo da valutare se ci sia stata o meno l'espulsione del materiale abortivo. Sono state escluse, quindi, tutte le donne per le quali non è stato possibile valutare se il misoprostolo sia stato efficace o meno, in quanto non è avvenuta l'espulsione durante le ore di osservazione in OBI, e non si sono presentate poi al follow-up.

2.3 Raccolta dati

La raccolta dati è avvenuta nella UOC di Ginecologia e Ostetrica dell'Ospedale Santa Croce di Fano, dal 14/02/2022 al 25/02/2022. I dati sono stati raccolti da Ausilya, il software dove sono contenuti i referti del Pronto Soccorso Ostetrico-Ginecologico, inserendo l'intervallo di tempo interessato e ricercando la parola "Cytotec". Sono state trovate così le donne che hanno assunto misoprostolo, ed è stato poi possibile ricercare anche il loro follow-up. Sono stati raccolti i dati degli anni 2019, 2020, 2021 e gennaio e febbraio 2022, arrivando a un totale di 145 donne. Di ogni donna è stato possibile ricavare l'età, l'età gestazionale di quando è avvenuto l'aborto e il numero delle precedenti gravidanze, nel caso ci siano state, viene segnalato il numero dei precedenti parti spontanei, il numero dei precedenti tagli cesarei e il numero dei precedenti aborti, viene poi specificato se gli aborti precedenti hanno avuto necessità di un intervento di revisione della cavità uterina. Sono stati riportati anche gli effetti collaterali del farmaco, e

infine il successo della somministrazione, dove per successo si intende l'espulsione del materiale abortivo e la non necessità di un intervento di revisione della cavità uterina. È stato indicato anche se l'espulsione è avvenuta dopo la prima o dopo la seconda somministrazione di misoprostolo.

2.4 Analisi statistica

I dati sono stati sintetizzati in una tabella con relativa legenda su Microsoft Excel (Versione 2108), è stato poi utilizzato il software R (versione 4.0.3 (2020-10-10)) per eseguire i test statistici e per costruire i grafici opportuni. I test utilizzati nella rielaborazione dati sono il test del chi-quadrato con calcolo della p-value con metodo Monte Carlo e il test di Wilcoxon-Mann-Whitney (o test di Wilcoxon della somma dei ranghi), il livello scelto di significatività è $\alpha=5\%$.

3. Analisi statistica

3.1 Variabile “Successo”

Il “Successo” è una variabile qualitativa nominale sintetizzata su Excel con i numeri 0, 1 e 2, che indicano: 0= successo dopo la prima somministrazione, 1=successo dopo la seconda somministrazione, 2=non successo, necessario RCU. Per studiare il tasso di successo è stata calcolata la frequenza percentuale su R, con la funzione `prop.table(table) * 100`, la quale è stata utilizzata per costruire un aerogramma (Grafico 1) con la funzione `pie()`. Per valutare, invece, tra le donne che hanno avuto un’efficacia del farmaco, quante, in percentuale, hanno effettuato una somministrazione e quante due, è stato costruito un diagramma a barre (Grafico 2) su Excel, dopo aver costruito una tabella pivot, impostando come valore il conteggio del successo, in percentuale, e aggiungendo come filtro la possibilità di vedere solo le modalità “0” e “1” che corrispondono al successo dopo una e dopo due somministrazioni.

3.2 Variabili “Età” e “Età gestazionale”

Sia la variabile “Età” che la variabile “Età gestazionale” sono variabili quantitative discrete, è stata analizzata per entrambe la distribuzione di frequenza, per la variabile “Età” è stato utilizzato un istogramma (Grafico 3) costruito su R con la funzione `hist()`, per la variabile “Età gestazionale” è stato costruito un diagramma a barre (Grafico 5) con la funzione `barplot()`. È stata poi usata la funzione `summary()` per calcolare minimo, massimo, media, mediana e intervallo interquartile, la moda invece è stata calcolata su Excel con la relativa funzione. È stata poi messa in relazione sia l’età che l’età gestazionale con l’efficacia del farmaco, sono stati costruiti infatti due boxplot (Grafico 4, Grafico 6) con la funzione `boxplot()`, è stato poi calcolato il coefficiente di variazione per entrambi, sia nella modalità “Efficacia” sia nella modalità “Non efficacia”, facendo deviazione standard/media. Infine, per quanto riguarda la statistica inferenziale, è stato calcolato se la differenza della media dell’età nella modalità “Efficacia” e nella modalità “Non efficacia” rilevata nel campione, esista nella popolazione da cui proviene il campione o sia dovuto a un errore di campionamento, per fare questo è stato

attuato un test non parametrico, il test di Wilcoxon della somma dei ranghi. È stato utilizzato questo test sia perché la distribuzione dell'età, nelle due modalità, non approssima a una distribuzione normale, sia perché il campione ha una bassa numerosità. Con la funzione `wilcox.test()` è stata calcolata la p-value che è stata poi confrontata con il livello di significatività $\alpha=0,05$. Per quanto riguarda invece la variabile "età gestazionale" è stata costruita una tabella pivot (Tab 1), dove la variabile è stata raggruppata in due classi di età gestazionale: "5-9" e "10-12", e sono state messe in relazione con la variabile "successo". Dopo aver analizzato le percentuali è stato eseguito il test del chi-quadro per vedere se la differenza di percentuale riscontrata nel campione potesse esistere anche nella popolazione da cui provengono i campioni, è stata infatti trovata la p-value ed è stata confrontata con $\alpha=0,05$. Avendo una bassa numerosità campionaria, nel test chi-quadro bisogna aggiungere l'argomento "simulate=TRUE", che permette di calcolare la p-value attraverso il metodo Monte Carlo.

3.3 Variabili "Numero delle precedenti gravidanze", "Numero precedenti parti", "Numero precedenti tagli cesarei" e "Numero precedenti aborti"

Le variabili "Numero delle precedenti gravidanze", "Numero precedenti parti", "Numero precedenti tagli cesarei" e "Numero precedenti aborti" sono variabili quantitative discrete. Per la variabile "Numero delle precedenti gravidanze" è stata calcolata la distribuzione di frequenza assoluta tramite un diagramma a barre (Grafico 7) e la distribuzione di frequenza percentuale tramite un aerogramma (Grafico 8), è stata poi messo in relazione il numero delle gravidanze con il successo del farmaco tramite un boxplot (Grafico 9). È stata analizzata nello specifico la distribuzione di frequenza percentuale solo nel caso della "non efficacia", tramite un aerogramma (Grafico 10). Sempre nel caso della "non efficacia" è stato analizzato nello specifico, tramite una tabella pivot (Tab 2), chi ha avuto gravidanze, facendo distinzione tra numero dei parti, numero dei tagli cesarei, degli aborti e anche età della donna. Per quanto riguarda gli aborti è stato anche specificato la tipologia di aborto, si indica infatti con il numero 1= uno o più aborti spontanei senza RCU, con il numero 2=uno o più aborti spontanei o IVG con RCU. Sempre tramite una tabella pivot (Tab 3, Tab 4) è stato messo in relazione il numero delle gravidanze, raggruppandole in "Primigravide" per chi ha avuto precedentemente

0 gravidanze e “Plurigravide” per chi ha avuto almeno una gravidanza precedente, e il successo o meno del farmaco. Analizzando le diverse percentuali è stato poi eseguito un test chi-quadro per vedere se questa differenza potesse esistere anche nella popolazione da cui provengono i campioni, è stata infatti trovata la p-value ed è stata confrontata con $\alpha=0,05$. Per quanto riguarda, invece, il numero dei precedenti parti, tagli cesarei e aborti, è stato calcolato, nelle donne che hanno avuto gravidanze, la distribuzione di frequenza di ognuno, tramite un diagramma a barre (Grafico 11, Grafico 12, Grafico 13). Sono state poi messe in relazioni le variabili con l’efficacia del farmaco, tramite una tabella pivot (Tab 5, Tab 6, Tab 7, Tab 8, Tab 9, Tab 10). Dove si è riscontrata una differenza percentuale è stato effettuato il test-chi quadro, dove è stata calcolata la p-value con il metodo Monte Carlo.

3.4 Variabile “Effetti collaterali”

La variabile “Effetti collaterali” è una variabile qualitativa nominale sintetizzata su Excel così: “Effetto collaterale 0”= Nessun effetto collaterale segnalato, “Effetto collaterale 1”= lievi algie pelviche, “Effetto collaterale 2”= algie pelviche + uso di un antidolorifico, “Effetto collaterale 3”= TC>37,5°C, “Effetto collaterale 4”=rossore e prurito, “Effetto collaterale 5”=vomito, “Effetto collaterale 6”=diarrea ed “Effetto collaterale 7”=abbondanti perdite ematiche. Di questa variabile è stato costruito un diagramma a barre (Grafico 14) per vedere la frequenza assoluta di ognuno.

4. Risultati

4.1 Tasso di successo

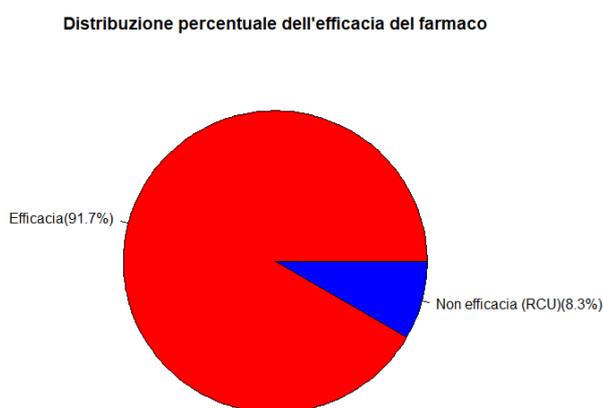


Grafico 1

Come si può notare dal seguente aerogramma (Grafico 1) l'efficacia totale del misoprostolo nel nostro campione è del 91,8%, ovvero 133 donne su 145 non hanno avuto necessità di un intervento di revisione della cavità uterina. Delle 133 donne su cui il misoprostolo è stato efficace, solo il 3,01% ha espulso il materiale abortivo dopo 1 somministrazione, ovvero solo 4 donne. Il restante 96,99%, ovvero 129 donne, hanno avuto bisogno della seconda somministrazione di misoprostolo (Grafico 2).

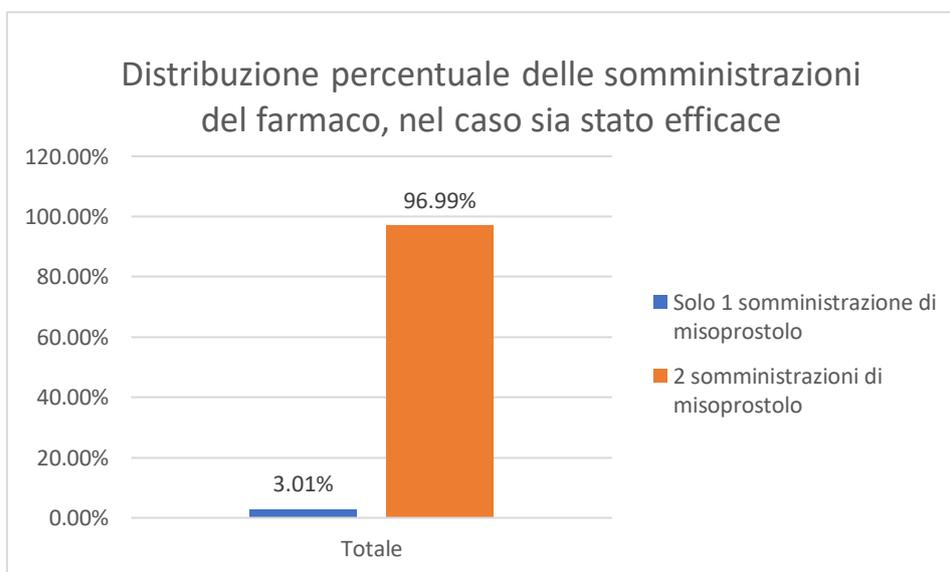


Grafico 2

4.2 Correlazione del successo del farmaco in base all'età

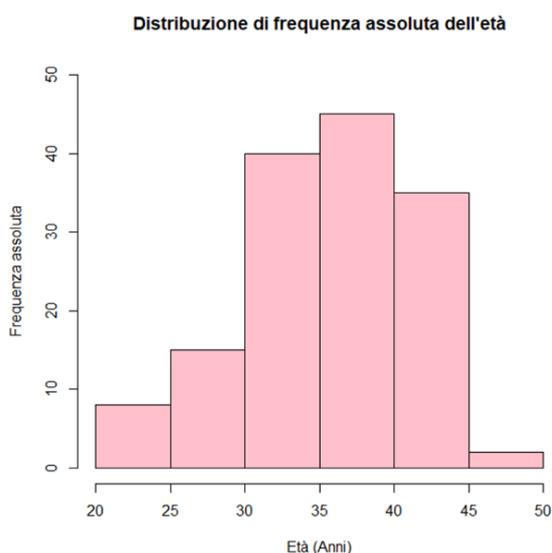


Grafico 3

Si può osservare nel seguente istogramma (Grafico 3) la distribuzione di frequenza in base alle classi di età. La classe più rappresentata è quella che comprende le donne tra 36 e 40 anni, subito dopo abbiamo la classe 31-35 anni e successivamente la classe 41-45 anni. L'età media del campione è 36,05 anni con una deviazione standard di 5,62. L'età minima riscontrata nel campione è 20 anni, mentre l'età massima 47. Il valore centrale, ovvero la mediana, è 37 anni, mentre il valore più ripetuto, la moda, è 41 anni.

Nel seguente boxplot (Grafico 4) si osserva l'età in distribuzione dell'efficacia del farmaco. Si può osservare che la mediana nel primo gruppo è più bassa rispetto al secondo gruppo, infatti la mediana dell'età nel gruppo delle donne su cui ha avuto successo il misoprostolo è 36 anni mentre nel gruppo di donne su cui non ha avuto efficacia è 39. Anche l'età minima è diversa nei due gruppi, infatti nel primo gruppo si ha un'età minima di 20 anni, mentre nel secondo l'età minima è 26. Il gruppo che rappresenta la non efficacia del farmaco ha anche una maggior variabilità, lo possiamo notare sia graficamente sia dal coefficiente di variazione che è 16,995 rispetto al primo gruppo che ha un coefficiente di 15,504. Anche le medie sono differenti nei due gruppi, infatti nel gruppo dell'efficacia la media dell'età corrisponde a 35,95 anni, mentre nel gruppo della non efficacia corrisponde a 37,08 anni. Con il test statistico di Wilcoxon della somma dei ranghi, andiamo a calcolare la p-value

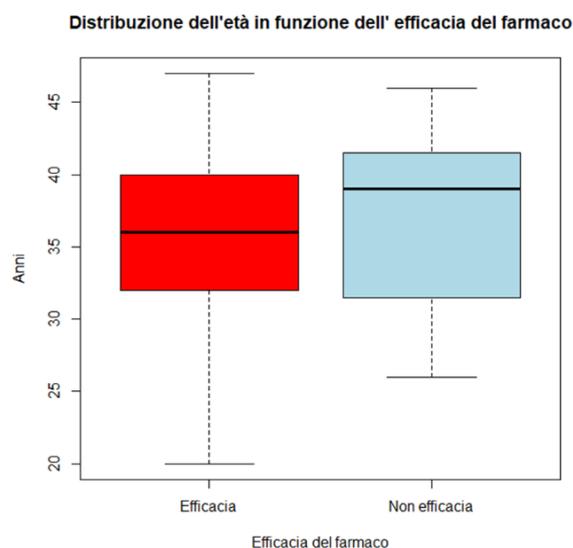


Grafico 4

per verificare se la differenza delle medie riscontrata nel campione possa esistere anche nella popolazione da cui son stati ricavati i dati. Il valore della p-value è uguale a 0,5015 è quindi maggiore di $\alpha=0,05$. Questo sta a significare che la differenza delle medie riscontrate non è statisticamente significativa, ciò che è stato riscontrato nel campione non esiste nella popolazione, ma la differenza è dovuta ad un errore di campionamento.

4.3 Correlazione del successo del farmaco in base all'età gestazionale

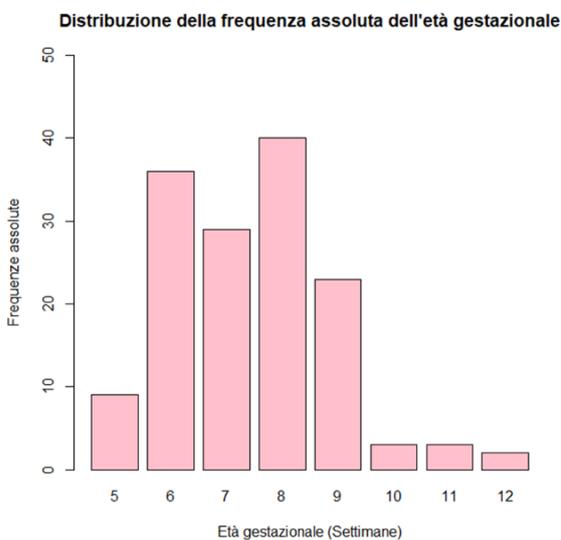


Grafico 5

Nel seguente diagramma a barre (Grafico 5) è possibile valutare la distribuzione di frequenza dell'età gestazionale. La modalità della variabile più rappresentata è stata “8 settimane”, seguita da “6 settimane”, “7 settimane” e “9 settimane”. L'età gestazionale meno rappresentata è stata “12 settimane”. L'età gestazionale media nel campione è di 7,43 con una deviazione standard di 1,45. La mediana, invece, è “7 settimane”. Il 50% dei dati raccolti è compreso tra 6-8 settimane.

Nel boxplot (Grafico 6) si può osservare la distribuzione dell'età gestazionale in funzione dell'efficacia del farmaco. Anche qui possiamo notare una mediana maggiore nel secondo gruppo, infatti nel gruppo dove le donne hanno assunto misoprostolo e hanno avuto un risultato di successo, la mediana è pari a 7 settimane gestazionali, mentre nel gruppo del “non successo” la mediana corrisponde a 7,5 settimane gestazionali. In

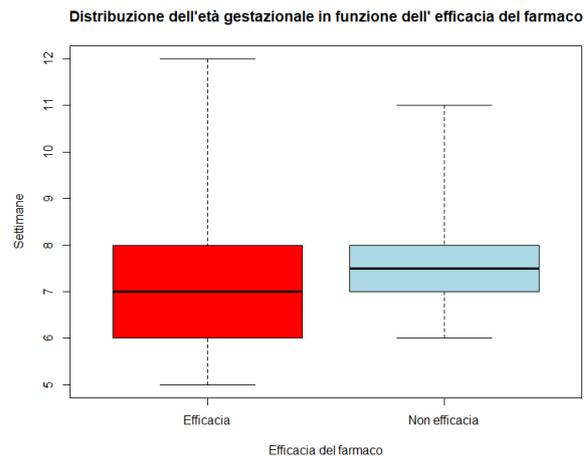


Grafico 6

entrambi i gruppi i dati sono disposti in maniera simmetrica rispetto alla mediana. Nel primo

gruppo abbiamo una maggior variabilità, infatti il coefficiente di variazione è 19,527, mentre nel secondo è 19,158.

Conteggio di SUCCESSO		
		Etichette di colonna
Etichette di riga	SI	NO
5-9	92.70%	7.30%
10-12	75.00%	25.00%
Totale complessivo	91.72%	8.28%

Tabella 1

Nella seguente tabella pivot (Tab 1) è possibile notare come il tasso di successo varia nelle classi di età gestazionale, infatti, con un'età gestazionale compresa tra 5 e 9 settimane il tasso di successo è del 92,70% mentre nella classe di età gestazionale compresa tra 10 e 12 settimane il tasso scende al 75%. È possibile valutare se questa differente distribuzione percentuale sia dovuta a un errore di campionamento effettuando il test statistico del chi-quadro. La p-value trovata è 0,1514 ed è maggiore di $\alpha=0,05$, significa quindi che la differenza riscontrata nel campione non è statisticamente significativa, ma è dovuta a un errore di campionamento.

Nella seguente tabella pivot (Tab 1) è possibile notare come il tasso di successo varia nelle classi di età gestazionale, infatti, con un'età gestazionale compresa tra 5 e 9

4.4 Correlazione del successo del farmaco in base al numero delle precedenti gravidanze

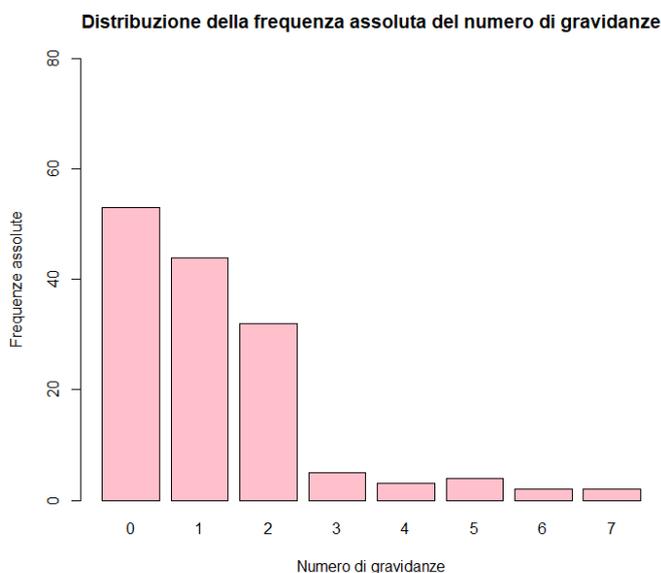


Grafico 8

donne, ovvero, 36,6%, non avevano avuto

Dal diagramma a barre (Grafico 7) e dall'aerogramma (Grafico 8) si può notare che la maggior parte delle

Distribuzione percentuale del numero di gravidanze

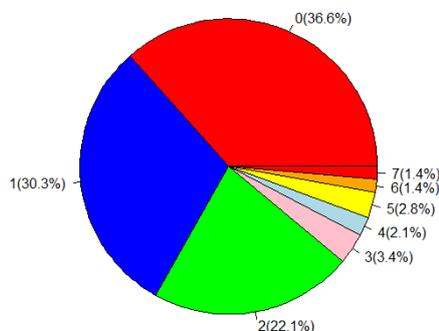


Grafico 7

altre gravidanze precedentemente, il 30,3% ne aveva avuta una, e il 22,1% ne aveva avute 2. Solo l'11,1% delle donne hanno avuto più di 2 gravidanze. Per quanto riguarda la mediana, nel campione, corrisponde a 1 gravidanza.

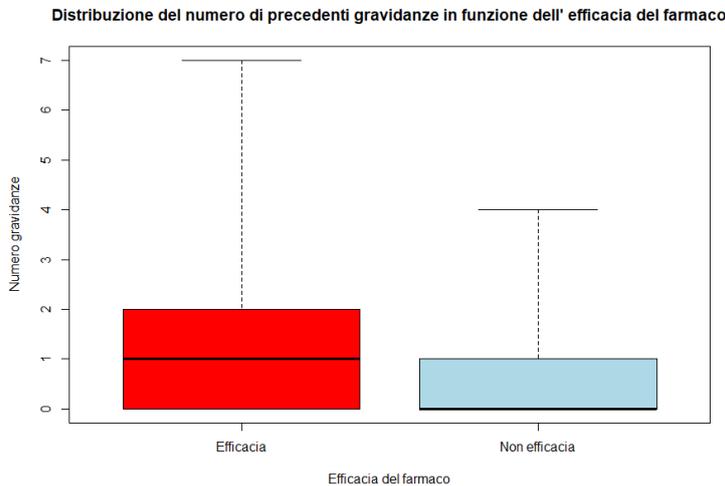


Grafico 10

misoprostolo non ha avuto efficacia, corrisponde a 0 gravidanze. È differente anche il massimo nei due campioni, infatti nella modalità “Efficacia” il massimo è 7 precedenti gravidanze, mentre nella modalità “Non efficacia” il

massimo è 4 gravidanze. Si può notare in particolare dall'aerogramma (Grafico 10) che, nel gruppo delle donne dove il misoprostolo non ha avuto efficacia, il 66,7% delle donne, ovvero 8, non avevano avuto gravidanze precedentemente, mentre nello specifico (Tab 2) altre 2 donne, una di 26 e una di 44 anni, avevano avuto precedentemente 1 gravidanza con 1 parto, 1 donna di 46 anni aveva avuto 2 gravidanze con 2 precedenti aborti (con precedente

Distribuzione percentuale del numero di gravidanze, nel caso della non efficacia del farmaco

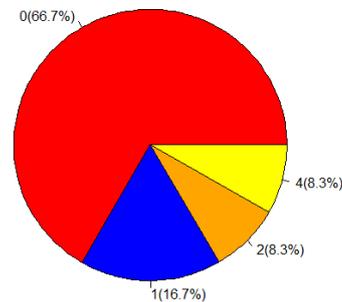


Grafico 9

Conteggio di SUCCESSO	Etichette di colonna
26	Non efficacia (RCU)
1	1 gravidanza
1	1 parto
1	0 tc
1	0 aborti
1	(vuoto)
42	4 gravidanze
1	2 parti
1	0 tc
1	2 aborti
1	Con RCU
44	1 gravidanza
1	1 parto
1	0 tc
1	0 aborti
1	(vuoto)
46	2 gravidanze
1	0 parti
1	0 tc
1	2 aborti
1	Con RCU

Tabella 2

RCU), e un'altra donna di 42 anni aveva avuto 4 gravidanze suddivise in 2 parti e 2 aborti (con precedente RCU).

Nella seguente tabella pivot (Tab 3) si nota che cambia la percentuale di primigravide e plurigravide nei due gruppi, infatti si può constatare che nel

Conteggio di SUCCESSO		Etichette di colonna		Totale complessivo
Etichette di riga	SI	NO		
Primigravida	33.83%	66.67%		36.55%
Plurigravida	66.17%	33.33%		63.45%
Totale complessivo	100.00%	100.00%		100.00%

Tabella 3

gruppo dove il farmaco ha avuto efficacia il 66,17% sono plurigravide mentre il 33,83% sono primigravide. Nel gruppo dove il misoprostolo non ha avuto efficacia è il contrario, il 66,67% sono primigravide e il 33,33% sono plurigravide.

Conteggio di SUCCESSO		Etichette di colonna		Totale complessivo
Etichette di riga	SI	NO		
Primigravida	84.91%	15.09%		100.00%
Plurigravida	95.65%	4.35%		100.00%
Totale complessivo	91.72%	8.28%		100.00%

Tabella 4

Se si calcola in particolare il tasso di successo (Tab 4), si nota che è maggiore nelle plurigravide e corrisponde a 95,65% ed è minore nelle primigravide,

corrisponde infatti a 84,91%. Questo sta a significare che l'aver avuto precedentemente delle gravidanze può favorire l'efficacia del farmaco. È stato poi calcolato con il test chi-quadrato la p-value per verificare se questa differenza di percentuale tra primigravide e plurigravide nei due gruppi sia dovuta o meno ad un errore di campionamento. La p-value corrisponde a 0,03 ed è minore di $\alpha=0,05$. Questo implica che la differenza rilevata sia statisticamente significativa, ed esista nella popolazione da cui sono stati prelevati i campioni, con un errore pari al 3%.

4.5 Correlazione del successo del farmaco in base al numero dei parti

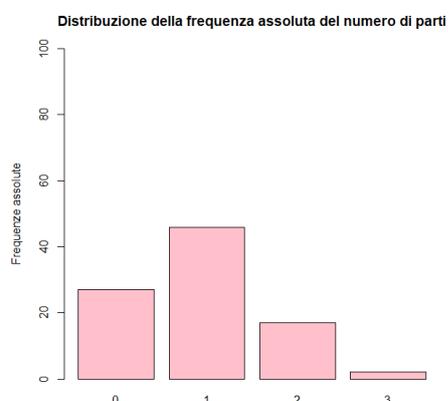


Grafico 11

Dal diagramma a barre (Grafico 11) è possibile valutare, nelle donne che hanno avute gravidanze, la distribuzione di frequenza del numero dei parti, la maggior parte ovvero 46 donne hanno avuto 1 parto, 27 donne invece, non hanno avuto parti, ma hanno effettuato tagli cesarei, o hanno avuto aborti o entrambi. La minoranza ha avuto 2 o 3 parti. Mettendo in correlazione il numero dei parti e l'efficacia del farmaco (Tab 5) possiamo notare che, in

linea generale 88 donne che hanno avuto gravidanze hanno avuto un riscontro positivo con la somministrazione di misoprostolo, mentre per sole 4 donne non è stato efficace. Delle 88 donne su

Conteggio di SUCCESSO		Etichette di colonna	
Etichette di riga		SI	NO
Numero grav. prec. >0		88	4
Nullipare		26	1
Pluripare		62	3
Totale complessivo		88	4

Tabella 5

Conteggio di SUCCESSO		Etichette di colonna		Totale complessivo
Etichette di riga		SI	NO	
Numero grav. prec. >0		95.65%	4.35%	100.00%
Nullipare		96.30%	3.70%	100.00%
Pluripare		95.38%	4.62%	100.00%
Totale complessivo		95.65%	4.35%	100.00%

Tabella 6

(Tab 6), il tasso di successo, risulta per le nullipare un tasso di efficacia del 96,30%, mentre per le pluripare il tasso si abbassa leggermente ed è del 95,38%. La leggera differenza riscontrata non è però significativa, infatti la p-value ha un valore di 1.

cui è stato efficace il farmaco 26 erano nullipare e 62 pluripare, delle 4 donne su cui non ha avuto efficacia il farmaco 1 era nullipara e 3 pluripare.

Se si va a calcolare, nei due gruppi

4.6 Correlazione del successo del farmaco in base al numero dei tagli cesarei

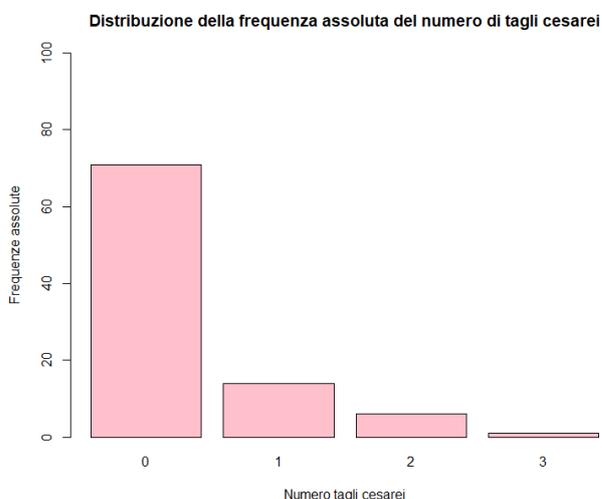


Grafico 12

espulso il materiale abortivo, 67 donne non avevano mai effettuato un taglio cesareo, mentre 21 donne ne avevano effettuato almeno 1. Nel secondo gruppo,

Dal diagramma a barre (Grafico 12) è possibile valutare che, tra le donne che hanno avuto gravidanze, la maggior parte, ovvero 71 donne, non hanno effettuato tagli cesarei, mentre 14 donne hanno fatto un taglio cesareo, 6 donne 2 tagli cesarei e 1 donna 3 tagli cesarei. Dalla tabella (Tab 7) si può notare che nel gruppo di donne che hanno preso il misoprostolo e hanno

Conteggio di SUCCESSO		Etichette di colonna	
Etichette di riga		SI	NO
Numero grav. prec. >0		88	4
Mai eseguito tc		67	4
Almeno 1 tc		21	
Totale complessivo		88	4

Tabella 7

quello delle donne che hanno dovuto eseguire un RCU, tutte e 4 le donne non avevano mai effettuato un taglio cesareo.

Conteggio di SUCCESSO		Etichette di colonna		
Etichette di riga		SI	NO	Totale complessivo
Numero grav. prec. >0		95.65%	4.35%	100.00%
Mai eseguito tc		94.37%	5.63%	100.00%
Almeno 1 tc		100.00%	0.00%	100.00%
Totale complessivo		95.65%	4.35%	100.00%

Tabella 8

Nella tabella (Tab 8) si nota che il tasso di successo è maggiore in chi ha eseguito almeno un taglio cesareo, infatti il tasso di efficacia è del 100%, mentre per chi non ha mai eseguito un taglio cesareo il tasso di successo è del 94,37%. Effettuando però un test chi-quadro si riscontra una p-value di 0,058 che è maggiore di $\alpha=0,05$. Quindi, la differenza riscontrata nel campione non è significativa ed è dovuta ad un errore di campionamento.

4.7 Correlazione del successo del farmaco in base al numero di aborti

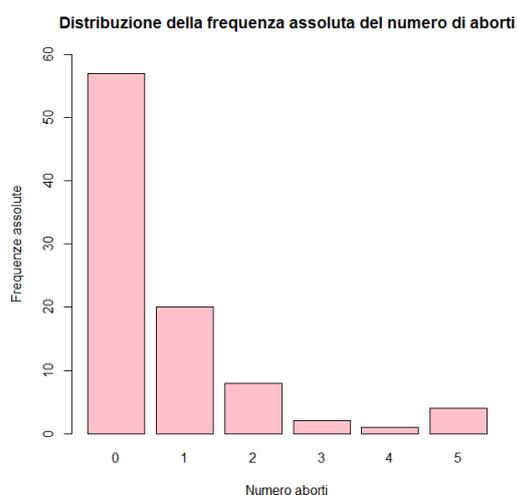


Grafico 13

hanno avuto almeno 1.

Si riscontra (Tab 10) nei due gruppi un differente tasso di successo, mentre per chi non ha mai avuto aborti il tasso di

Dal diagramma a barre (Grafico 13), si nota che nelle donne che hanno avuto gravidanze, la maggior parte, 57 non hanno avuto aborti, 20 donne ne hanno avuto 1, 8 donne 2, 2 donne 3, 1 donna 4 e 4 donne 5 aborti. In correlazione con l'efficacia del farmaco (Tab 9), nella modalità "efficacia" 55 donne non hanno mai avuto aborti, mentre 33 donne ne hanno avuto almeno 1. Nella modalità "non efficacia" 2 donne non hanno mai avuto aborti, e 2 donne ne

Conteggio di SUCCESSO		Etichette di colonna	
Etichette di riga		SI	NO
Numero grav. prec. >0		88	4
Mai avuto aborti		55	2
Almeno 1 aborto		33	2
Totale complessivo		88	4

Tabella 9

efficacia è del 96,49%, per chi ha avuto almeno un aborto il tasso di successo si abbassa leggermente ed è del 94,29%. In particolare, si nota che chi ha avuto aborti spontanei e non ha dovuto effettuare un intervento di revisione della cavità uterina, ha avuto un tasso di efficacia

Conteggio di SUCCESSO		Etichette di colonna		
Etichette di riga	SI	NO	Totale complessivo	
Numero grav. prec. >0	95.65%	4.35%	100.00%	
Mai avuto aborti	96.49%	3.51%	100.00%	
/	96.49%	3.51%	100.00%	
Almeno 1 aborto	94.29%	5.71%	100.00%	
Aborti senza RCU	100.00%	0.00%	100.00%	
Aborti con RCU	90.00%	10.00%	100.00%	
Totale complessivo	95.65%	4.35%	100.00%	

Tabella 10

esiste nella popolazione da cui provengono i campioni, perché la p-value è 1. La differenza nel campione è dovuta quindi a un errore di campionamento.

del 100%, chi invece è dovuto ricorrere ad un intervento di revisione della cavità uterina ha avuto un tasso di successo del 90%. Tuttavia, la differenza di percentuale riscontrata tra chi non ha mai avuto aborti e chi ne ha avuti, non

4.8 Effetti collaterali

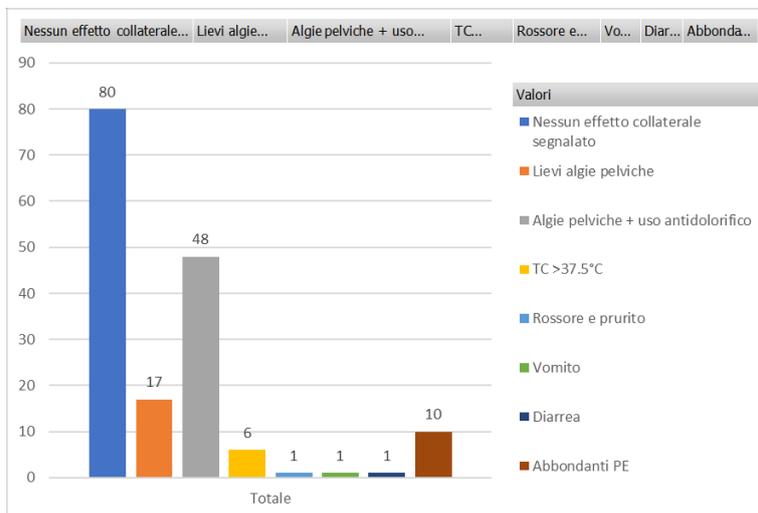


Grafico 14

Nel seguente diagramma a barre (Grafico 14) è riportata la distribuzione di frequenza degli effetti collaterali. 80 donne non hanno segnalato nessun effetto collaterale, mentre 65 donne hanno avuto effetti collaterali. Tra i più frequenti ci sono le algie pelviche forti con necessità di antidolorifico, successivamente lievi algie pelviche, abbondanti

perdite ematiche e rialzo della temperatura corporea. Solo in un caso è stato segnalato vomito, diarrea e rossore e prurito.

5. Discussione e conclusione

5.1 Sintesi dei risultati e confronto con la letteratura

Uno dei principali risultati all'interno di questo studio è il tasso di successo rilevato nel campione, dove per successo si intende l'espulsione del materiale abortivo e la non necessità di effettuare un intervento di revisione della cavità uterina. Il tasso di successo nel campione corrisponde a 91,8% ed è in linea con gli studi ritrovati in letteratura. In uno studio di controllo randomizzato ^[18] del 2010, infatti, veniva fatto un confronto tra il misoprostolo sublinguale e vaginale, ed è risultato un tasso di successo del misoprostolo sublinguale corrispondente a 84,5%. Secondo invece una revisione di coorte retrospettiva ^[17] del 2016, dove sono state prese in analisi 279 donne, le quali hanno assunto 600mcg di misoprostolo sublinguale per tre dosi, il tasso di successo è stato del 88,8%. La terapia medica, quindi, ed in particolare l'uso del misoprostolo sublinguale, è altamente efficace nel trattamento dell'aborto ritenuto. Per quanto riguarda invece lo studio delle correlazioni tra le variabili e il successo del farmaco, si può analizzare in primis la correlazione tra età della donna e efficacia del misoprostolo. Nel campione è risultata un'età media minore nel gruppo del successo, e un'età media maggiore nel gruppo del fallimento (35,95 anni contro 37,08 anni; $p=0,5015$). In letteratura è stato ritrovato un solo studio ^[19] del 2017, dove le donne che avevano assunto misoprostolo, per via vaginale, avevano un'età media superiore nel gruppo del successo e un'età media minore nel gruppo del fallimento ($p=0,049$). Il risultato è quindi contraddittorio rispetto a quello riscontrato nello studio di questo elaborato. Si sapeva già in partenza però che, nel nostro campione, il valore della p-value era maggiore di α , e che quindi la differenza riscontrata era dovuta a un errore di campionamento. Per quanto riguarda la correlazione tra età gestazionale e successo del farmaco si può notare che nel campione, la classe di età gestazionale "5-9" settimane ha un tasso di efficacia del 92,70%, mentre la classe di età gestazionale "10-12" settimane ha un tasso di successo del 75%, l'efficacia del misoprostolo è quindi inversamente proporzionale all'età gestazionale. Nello studio è stata riscontrata una p-value di 0,1514, la differenza non è quindi statisticamente significativa, ciononostante diversi studi confermano questa ipotesi. In una revisione ^[20] della letteratura del 2014 è stato affermato che le percentuali di successo sono

inversamente proporzionali all'età gestazionale, anche in un'ulteriore revisione ^[21] del 2015 si afferma che la terapia medica con misoprostolo diventa meno efficace con l'aumentare dell'età gestazionale. Ugualmente, una ricerca prospettica di coorte ^[22] condotta a Varsavia attesta che a una minore età gestazionale corrisponde una maggiore efficacia del misoprostolo (aOR 1,22; IC 95% 1,03-1,44). L'età gestazionale è quindi un fattore che influenza il successo del farmaco. In merito invece alla variabile “numero delle precedenti gravidanze”, anch'essa è stata messa in correlazione con l'efficacia del farmaco, ed è risultato che, differenziando le donne tra primigravide e plurigravide, nel campione di donne su cui il farmaco ha avuto successo il 66,17% erano plurigravide, ovvero avevano avuto precedentemente delle gravidanze, mentre il 33,83% erano primigravide, ovvero, per loro era la prima gravidanza. Nel campione di donne su cui il farmaco non ha avuto successo, invece, le primigravide erano il 66,67% mentre le plurigravide erano il 33,33%. Nello specifico, se si calcola la percentuale del tasso di successo nelle plurigravide si ha un tasso di efficacia del 95,65%, mentre nelle primigravide il tasso di successo si abbassa a 84,91%. Alla luce di questa differenza individuata nel campione, è stata calcolata la p-value, che ha un valore di 0,03, significa quindi che la differenza riscontrata è statisticamente significativa ed esiste nella popolazione da cui è stato estratto il campione con un errore pari al 3%. Dunque, il fatto di aver avuto precedentemente delle gravidanze influenza il tasso di successo in maniera positiva. In letteratura è stato ritrovato però un solo studio ^[23] di sole 81 donne, alle quali è stato somministrato misoprostolo vaginale, che dimostra che un alto numero di precedenti gravidanze è associato negativamente al successo del trattamento medico, è quindi in disaccordo con quanto trovato nel nostro campione. Analizzando invece nelle donne che hanno avuto gravidanze, il numero dei parti, dei tagli cesarei e degli aborti avuti, si può notare che il tasso di successo nelle nullipare è leggermente più alto, ed è del 96,30%, mentre nelle pluripare è del 95,38%, la differenza è però minima e non significativa. Diversi studi^{[23][24][25][26]} confermano però il fatto che avere uno o più parti sia associato a un alto fallimento della terapia medica, il tasso di successo è infatti inversamente proporzionale alla parità, e la nulliparità è indicata come fattore predittivo del successo. Per quanto riguarda il tasso di successo correlato al numero dei precedenti tagli cesarei, si osserva che, per le donne che non hanno effettuato tagli cesarei si ha un tasso di efficacia del 94,37%, mentre per le donne che hanno effettuato almeno un taglio cesareo il tasso di successo è del 100%, questa differenza non è significativa, ma è un errore dovuto sicuramente dalla bassa numerosità del campione.

Infatti, studi ^{[22][27]} affermano che il tasso di successo diminuisce significativamente se la donna in passato ha avuto una storia di taglio cesareo. Relativamente invece al tasso di successo correlato al numero di aborti, si rileva una percentuale di successo leggermente maggiore in chi non ha mai avuto aborti rispetto a chi ha avuto almeno un aborto (96,49% contro 94,29%), in particolare chi ha avuto aborti senza una precedente revisione della cavità uterina ha avuto un tasso di successo del 100%, mentre chi ha avuto aborti con precedente revisione della cavità uterina ha avuto un tasso di successo del 90%. La differenza riscontrata tra il tasso di successo di chi non ha mai avuto aborti e di chi ne ha avuti, risulta anche in questo caso non significativa, anche se, in uno studio osservazionale prospettico ^[28] a cui hanno partecipato 4132 donne, rivela che le donne che hanno avuto un precedente aborto hanno maggiori probabilità di avere un aborto medico fallito. A proposito degli effetti collaterali, invece, sono risultati come più frequenti algie pelviche, abbondanti perdite ematiche e rialzo della temperatura corporea, meno frequenti diarrea, vomito, rossore e prurito. Questi risultati sono confermati dagli studi ^{[18][29]} che illustrano come effetti collaterali più frequenti sanguinamento, dolore pelvico, febbre, diarrea e vomito. In sintesi, quindi, dallo studio risulta un tasso di successo elevato della terapia con misoprostolo sublinguale, ed esistono anche delle correlazioni con l'efficacia del farmaco, a volte però si contraddicono con gli studi riportati in letteratura.

5.2 Criticità emerse dallo studio

Una delle maggiori criticità emerse dallo studio è sicuramente la bassa numerosità del campione, dovuta principalmente all'esclusione delle donne che non sono tornate al follow-up e per cui è stato impossibile quindi decretare un successo positivo o meno del farmaco. Un'ulteriore criticità è emersa dall'esistenza di diversi protocolli per la terapia medica, il misoprostolo può essere assunto infatti per vie di somministrazioni differenti (orale, sublinguale, vaginale), spesso viene assunto precedentemente mifepristone e i vari dosaggi sono diversi, questo ha implicato una difficoltà maggiore nella ricerca di studi, in quanto è stato complicato trovare articoli riguardanti l'utilizzo di solo misoprostolo sublinguale. Spesso, infatti, soprattutto nella ricerca di articoli riguardanti le correlazioni con l'efficacia del farmaco, si parlava più frequentemente di misoprostolo vaginale rispetto che sublinguale. Un'ennesima criticità è dovuta al numero degli studi trovati, infatti per quanto riguarda lo studio della

correlazione tra efficacia del farmaco e età della paziente, è stato ritrovato solo uno studio, relativamente alla correlazione tra efficacia del farmaco e numero delle precedenti gravidanze e alla correlazione tra efficacia e numero dei precedenti aborti, anche qui è stato individuato solo un articolo scientifico.

5.3 Implicazioni nella pratica

Questo studio è stato attuato con l'idea di poter scegliere in caso di aborto interno, il trattamento più adeguato, in base alla tipologia di donna che si ha di fronte. Potrebbero essere attuati ulteriori studi per valutare ulteriori variabili, si potrebbe ad esempio calcolare se il tasso di successo del misoprostolo è influenzato dal tipo di gravidanza, se è anembrionica o meno, se è influenzato dalla lunghezza vertice-sacro del feto (CRL) o se è correlato all'indice di massa corporea materna. Con altri studi, considerando campioni più numerosi, ed esaminando più variabili, si potrebbe arrivare alla scrittura di un protocollo, in modo da scegliere in base alle caratteristiche della paziente una gestione personalizzata, più appropriata ed efficace per trattare l'aborto ritenuto.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. W.H.O. Definitions and indicators in family planning, maternal & child health and reproductive health used in the WHO regional office for Europe. Copenhagen; 2000, on-line all'URL <https://apps.who.int/iris/handle/10665/108284> (ultima consultazione 03/2022)
2. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari. D, Ragni N. Anomalie di durata della gravidanza. In: Ginecologia e ostetricia. 5th ed. Genova, SEU, 2017:651-70
3. SIEOG (Società italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e Metodologie Biofisiche). Linee guida per ecografia ostetrica e ginecologica. EDITEAM, 2021:48
4. Stigliano C. M, Morgera R. Aborto. In: Aspetti medico-legali in ginecologia e ostetricia. AOGOI (Associazione ostetrici ginecologi ospedalieri italiani), Carocci editore, 2015:142-3
5. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE guideline 126, 2019, on-line all'URL <https://www.nice.org.uk/guidance/ng126/chapter/Recommendations#management-of-miscarriage> (ultima consultazione 03/2022)
6. Al-Ma'ani W, Solomayer E.F, Hammade M. Expectant versus surgical management of first trimester miscarriage: a randomised controlled study, Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(5):1011-5
7. Linet T, Interruption volontaire de grossesse instrumentale: Surgical methods of abortion, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 2016, 45(10):1515-35
8. Casey F.E, Induced Abortion, Virginia Commonwealth University Medical Center, ultima revisione 2022, on-line all'URL <https://www.msmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/family-planning/induced-abortion> (ultima consultazione 03/2022)
9. Sevinc F., Oskovi-Zaplan Z.A, Celen S, Atan D.O, Topcu H.O, Identifying the risk factors and incidence of Asherman Syndrome in Women with post-abortion uterine curettage, J Obstet Gynaecol Res.,2021, 47(4):1549-55

10. AIFA, Inserimento del medicinale mifepristone, in associazione a misoprostolo, nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge 23/12/1996, n.648, per l'induzione medica dell'espulsione del materiale abortivo dopo aborto spontaneo ritenuto del I trimestre, Determina n. 130003, Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.271 del 13/11/2021
11. AIFA, Inserimento del medicinale misoprostolo nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del SSN, ai sensi della legge 23/12/1996 n. 648, per l'indicazione medica dell'espulsione del materiale abortivo dopo aborto spontaneo del I trimestre, Determina n. 529, Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.144 del 21/06/2013
12. Colleselli V, Nell T, Bartosik T et al. Marked improvement in the success rate of medical management of early pregnancy failure following the implementation of a novel institutional protocol and treatment guidelines: a follow-up study. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(6):1265-72
13. Ehrnsten L, Altman D, Ljungblad A, Kopp Kallner H. Efficacy of mifepristone and misoprostol for medical treatment of missed miscarriage in clinical practice- A cohort study, Acta Obstet Gynecol Scand, 2020, 99(4):488-93
14. Kruse B, Poppema S, Creinin M, Paolo M. Management of side effects and complications in medical abortion, Am J Obstet Gynecol, 2000, 183(2 Suppl):65-75
15. Rorbye C, Norgaard M, Nilas L. Medical versus surgical efficacy, complications and leave of absence compared in a partly randomized study, Contraception, 2004, 70(5):393-9
16. AORMN, Utilizzo del misoprostolo per aborto spontaneo nel primo trimestre, Fano
17. Mcgee T.M, Diplock H, Lucewicz A. Sublingual misoprostol for management of empty sac or missed miscarriage: The first two years' experience at a metropolitan Australian hospital. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2016, 56(4):414-9
18. Tanha F.D, Feizi M, Shariat M. Sublingual versus vaginal misoprostol for the management of missed abortion. J Obstet Gynaecol Res., 2010. 36(3):525-32
19. Lyra G, Cavaco-Gomes J, Moucho M, Montenegro N. Medical termination of delayed miscarriage: four-year experience with an outpatient protocol. Rev Bras Ginecol Obestet, 2017, 39(10):529-33

20. Beucher G, Dolley P, Carles G, Salaun F, Asselin I, Dreyfus M. Misoprostol: off-label use in the first trimester of pregnancy (spontaneous abortion, and voluntary medical termination of pregnancy). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2014, 43(2):123-45
21. Marret H, Simon E, Beucher G et al. Overview and expert assessment of off-label use of misoprostol in obstetrics and gynaecology: review and report by the College national des gynécologues obstétriciens français. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 2015, 187:80-4
22. Kobryn E, Szymusik I, Zgliczynska M et al. The efficacy of misoprostol in the first trimester miscarriage treatment – an individual patients’ data analysis. *Neuro Endocrinol Lett.*, 2019, 40(3):152-8
23. Odeh M, Tendler R, Kais M, Maksimovskij O, Ofir E, Bornstein G. Early pregnancy failure: factors affecting successful medical treatment. *Isr Med Assoc J.*, 2010, 12(6):325-8
24. Bambino T, Thomas J, Rees M, Mackenzie I. A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation. *Hum Reprod.*, 2001, 16(1):67-71
25. Agostini A, Ronda I, Capelle M, Romain F, Bretelle F, Blanc B. Influence of clinical and ultrasound factors on the efficacy of misoprostol in first trimester pregnancy failure. *Fertil Steril.*, 2005, 84(4):1030-2
26. Creinin M. D, Huang X, Westhoff C et al. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol.*, 2006, 107(4):901-7
27. Menager N-E, Loundou D-A, Chau C, Cravello L, Gamberre M, Agostini A. Clinical and ultrasonographic factors affecting successful medical treatment of early pregnancy failure. *Gynecol Obstet Fertil.*, 2012, 40(2):84-7
28. Ashok P.W, Templeton A, Wagaarachchi P.T, Flett G.M.M. Factors affecting the outcome of early medical abortion: a review of 4132 consecutive cases. *BJOG*, 2002, 109(11):1281-9
29. Na Ayudhaya O.P, Herabutya Y, Chanrachakul B, Na Ayuthaya N.I, O-Prasertsawat P. A comparison of the efficacy of sublingual and oral misoprostol 400 microgram in the management of early pregnancy failure: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.*, 2006, 89 Suppl 4:S5-10