

Il caso RU486



DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**, RICERCATORE
IN FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

LORENZA RATTAZZI, DOTTORANDA IN FARMACOLOGIA
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

ROBERTO FANTOZZI, PROFESSORE ORDINARIO
DI FARMACOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

**Un continuo botta e risposta negli ultimi mesi
che ha coinvolto l'utilizzo di mifepristone
nella pratica dell'aborto farmacologico.
Al centro di un'accesa discussione tra Stato
e Chiesa, il farmaco ha raggiunto il suo obiettivo:
l'autorizzazione alla commercializzazione** >

Il 24 Novembre 2009 l'Aifa ha approvato l'immissione in commercio della RU486, o mifepristone 200mg, per le seguenti indicazioni: interruzione medica di gravidanza intrauterina in corso, usato in associazione sequenziale con un analogo delle prostaglandine; rilasciamento e dilatazione della cervice uterina prima dell'interruzione chirurgica della gravidanza nel corso del primo trimestre; preparazione all'azione degli analoghi delle prostaglandine nell'interruzione terapeutica della gravidanza (oltre il primo trimestre); induzione del travaglio in caso di morte intrauterina fetale in pazienti nelle quali non è possibi-

le utilizzare prostaglandine od ossitocina (GU 286, suppl. ord. n. 229, 9-12-2009).

CRONOLOGIA ITALIANA

L'approvazione del farmaco da parte dell'Aifa conclude un lungo iter (vedi *tabella 1*), durante il quale non sono state poche le polemiche.

Soprattutto la preoccupazione di un aumento del numero di aborti dovuto a un potenziale più facile accesso e gestione della procedura farmacologica, rispetto a quella chirurgica. A questo riguardo, l'Aifa ha imposto che il percorso abortivo avvenga «sotto la sorveglianza di un medico

del servizio ostetrico ginecologico» e che mifepristone sia un «*medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa*» (Osp. 1). Queste limitazioni all'uso allineano l'Italia agli altri Paesi europei in cui il farmaco è approvato (vedi *tabella 2* nella pagina successiva). La principale differenza di utilizzo nei diversi Paesi è relativa all'epoca gestazionale, per esempio in Francia, Usa e Italia è possibile ricorrere all'aborto farmacologico fino al 49° giorno, in Svezia e Regno Unito fino al 63° giorno.

IL RUOLO DELLE PROSTAGLANDINE

Il mifepristone è uno steroide sintetico formalmente derivato dal progesterone, un antiprogestivo scoperto nel 1980 nei laboratori Roussel Uclaf (Francia) da Étienne-Émile Baulieu e denominato RU-38486 o, più comunemente, RU486.

Sperimentato dall'inizio degli anni Ottanta, il farmaco ha reso concreta la possibilità, già individuata negli anni Settanta per gli effetti delle prostaglandine, dell'aborto farmacologico. Tuttavia, l'uso delle prostaglandine per l'interruzione volontaria di gravidanza era risultato inaccettabile per l'alta incidenza di effetti collaterali quali nausea, vomito, diarrea, febbre e dolore. L'effetto abortivo di mifepristone è dovuto al suo antagonismo a livello del recettore del progesterone. Il progesterone (dal latino *pro*: a favore e *gestare*: gravidanza), legandosi al suo recettore, promuove la trascrizione di geni coinvolti nel processo di impianto.

Questo favorisce l'annidamento dell'ovulo fecondato. Inoltre, legandosi al recettore dell'ossitocina, ne antagonizza gli effetti, riducendo le contrazioni uterine. Come descritto in *figura 1*, il mifepristone, che si lega al recettore del progesterone con un'affinità cinque volte superiore a quella dell'ormone, ne antagonizza gli effetti genomici inibendo la trascrizione dei geni progesterone-dipendenti e causando il distacco del prodotto del concepimento.

Mifepristone lega anche il recettore dei glucocorticoidi, da qui la sua de-

PERCORSO SPERIMENTALE E LEGISLATIVO IN ITALIA

1986-1989	Partecipazione italiana (Milano) a una sperimentazione Oms. No richiesta di Aic in Italia dalla Exelgyn (Parigi, Francia)
2005	Uso in Piemonte e Toscana: importazione diretta (Legge Di Bella n. 94/1998)
1 Settembre 2005	Attivazione in via sperimentale di un Servizio di aborto farmacologico presso l'Azienda ospedaliera Oirm - S. Anna (Torino)
2006	Uso anche in Emilia Romagna, Marche e nella provincia autonoma di Trento
28 Settembre 2006	Interruzione della sperimentazione torinese per mancata aderenza al protocollo
2007	Uso in Puglia, Toscana, Emilia Romagna, Marche e nella provincia autonoma di Trento
14 Giugno 2007	Ema (Decisione n. 3029): mutuo riconoscimento dell'autorizzazione originaria francese del 1988 (art. 31, 2001/83/CE)
Novembre 2007	Richiesta di Aic in Italia
27 Febbraio 2008	Parere favorevole dell'Aifa (Commissione tecnico scientifica, Cts) all'immissione in commercio
Febbraio 2009	Il ministero Lps e della Salute richiede alla Exelgyn dati sulle reazioni avverse da mifepristone
16 Giugno 2009	La Cts dell'Aifa conferma il parere favorevole all'immissione in commercio di Mifegyne® (mifepristone 200 mg, <i>per os</i>)
30 Luglio 2009	Aifa (CdA): approvazione dell'Aic (delibera n. 14)
30 Settembre 2009	Aifa (CdA) rinvia la decisione definitiva al 19 Ottobre 2009
19 Ottobre 2009	Aifa (CdA) incarica il direttore generale per la pubblicazione in GU (delibera n. 17)
24 Novembre 2009	Rilascio dell'Aic per Mifegyne®, determinazione Aifa n. 1460
25 Novembre 2009	La commissione Igiene e Sanità del Senato chiede di fermare la commercializzazione
9 Dicembre 2009	Pubblicazione sulla GU 286 suppl. ord. n. 229 dell'Aic di Mifegyne®

TABELLA 1

COMMERCIALIZZAZIONE IN EUROPA	
Anno	Paese*
1988	Francia
1991	Regno Unito
1992	Svezia
1999	Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Germania, Grecia, Lussemburgo, Paesi Bassi, Spagna
2000	Norvegia
2002	Lettonia
2003	Estonia
2004	Ungheria
2007	Portogallo
2008	Romania

* È vietato in Lituania, Polonia, Irlanda e Malta (negli ultimi due l'aborto è vietato)

TABELLA 2

segnazione orfana per il trattamento della sindrome di Cushing secondaria a secrezione ectopica di Acth (Emea, 27 Luglio 2005) e nel tratta-

mento dell'ipercortisonismo endogeno (Emea, 27 Febbraio 2009).

MECCANISMO D'AZIONE

Questo farmaco aumenta la sintesi delle prostaglandine da parte della decidua e ne inibisce il catabolismo per azione sulla prostaglandina deidrogenasi. Ne consegue un aumento del tono prostaglandinico che si traduce in stimolazione della contrazione uterina; inoltre, la cervice diventa più soffice.

La contrattilità uterina aumenta a partire da ventiquattro ore dopo la somministrazione di mifepristone per raggiungere un picco dopo 36-48 ore, quando il miometrio è cinque volte più sensibile alle prostaglandine (Christin-Maitre et al., 2000).

Questo effetto spiega l'adozione di un regime terapeutico di associazione mifepristone/prostaglandine esogene, in cui è possibile ridurre il dosaggio e minimizzare gli effetti collaterali delle prostaglandine, ma anche aumentare il successo terapeutico (definito come completa espulsione dell'embrione senza la necessità di un intervento chirurgico).

Il profilo farmacocinetico di mifepristone è descritto in *tabella 3*. Il metabolismo da parte del CYP3A4 implica interazioni con tutti i farmaci che condividono e/o alterano questa via

metabolica. La lunga emivita e il passaggio nel latte materno rendono necessario evitare l'allattamento al seno per almeno 48 ore dopo l'assunzione di mifepristone.

SE DA SOLO NON FUNZIONA

Se la somministrazione di mifepristone da solo permette di raggiungere il successo terapeutico nel 64-84 per cento dei casi, l'aggiunta di prostaglandine dopo 36-60 ore innalza questa percentuale al 92-98 per cento. A tale scopo possono essere utilizzati il misoprostolo o il gemeprost. La *tabella 4* confronta questi due analoghi della prostaglandina E₁: gemeprost è meno efficace di misoprostolo, che è più economico e più stabile (si conserva a temperatura ambiente). Tuttavia, la somministrazione vaginale di gemeprost consente una risposta più prevedibile. È, infatti, riportato che l'uso orale, previsto per misoprostolo, è meno efficace e gravato da maggiori effetti collaterali (nausea e diarrea) di quello vaginale. La scelta tra i due farmaci deve tenere in considerazione anche la differente durata media di sanguinamento: undici giorni con misoprostolo e quattordici con gemeprost (Lipp et al., 2008; Bartz & Goldberg, 2009). Mentre l'Fda non ha approvato l'uso di gemeprost, Regno Unito e Svezia ne prevedono la somministrazione vaginale, dopo mifepristone.

La Francia consente sia misoprostolo orale o vaginale, sia gemeprost; in Italia sono disponibili sia misoprostolo orale, che non ha un'indicazione ginecologica, sia gemeprost vaginale (vedi *tabella 4*).

L'associazione mifepristone/misoprostolo prevede due regimi terapeutici a dosi diverse di mifepristone: uno approvato dall'Fda (fino alla 7ª settimana), primo giorno: mifepristone 600 mg, terzo giorno: misoprostolo orale 400mg; il secondo riportato nel documento Oms *Safe abortion: technical and policy guidance for health systems* del 2003 (fino alla 9ª settimana): mifepristone 200 mg e dopo 36-48 ore gemeprost vaginale un mg oppure misoprostolo vaginale 800

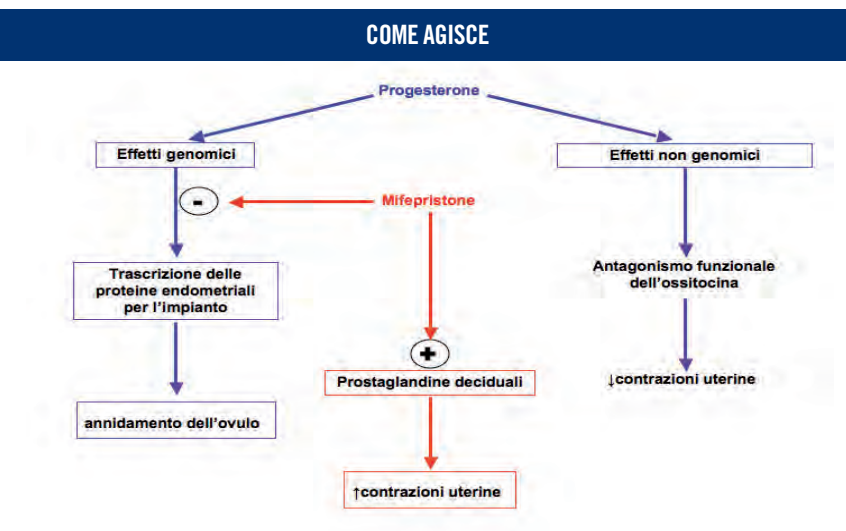


FIGURA 1

PROFILO FARMACOCINETICO	
Biodisponibilità	69%
t _{max}	1,30 h
t _{1/2}	18-20 h
Metabolismo	ossidazione epatica (N-demetilazione e idrossilazione): CYP3A4
Eliminazione	Feci (90%)

TABELLA 3

mg o, ancora, misoprostolo orale 400 mg. Il confronto tra dosaggi diversi di mifepristone (600 vs 200 mg) non ha mostrato differenze in termini di efficacia e di comparsa di nausea, mentre è l'epoca gestazionale che maggiormente ne condiziona l'efficacia: 94-96 per cento per epoche ≤ 49 giorni, 91 per cento a 50-56 giorni, 85 per cento per epoche superiori. Gli studi condotti sull'associazione mifepristone/misoprostolo riportano una serie di effetti collaterali (per esempio nausea, vomito, diarrea), legati principalmente alle prostaglandine, la cui incidenza è dose-dipendente. Con minore frequenza insorgono cefalea, vertigini, affaticamento, febbre. Le complicanze gravi sono rare e riconducibili a sanguinamento vaginale eccessivo, con necessità di emostasi chirurgica o trasfusione, e all'infezione uterina.

La somministrazione di mifepristone, seguito da misoprostolo compresse somministrato impropriamente per via vaginale, ha fatto registrare alcuni casi di shock tossico letale da *Clostridium sordellii*, dovuti al clima favorevole che si viene a creare per la proliferazione del batterio anaerobio. In queste condizioni, infatti, quest'ultimo risulta in grado di discernere una tossina letale che inibisce il sistema immunitario, dando luogo a una debilitazione tale da provocare shock tossico letale.

La procedura farmacologica, rispetto a quella chirurgica, richiede più visi-

ANALOGHI DELLE PROSTAGLANDINE IN ASSOCIAZIONE A MIFEPRISTONE*		
	Misoprostolo	Gemeprost
Atc	A02BB01	G02AD03
Forma farmaceutica e dosaggio	compresse, 200 mg	ovuli vaginali, 1mg
Via di somministrazione	orale	vaginale
Indicazioni terapeutiche	prevenzione ulcere gastroduodenali indotte da Fans Terapia di ulcere gastroduodenali indotte da Fans in pazienti artrosici a rischio, anche continuando la somministrazione dei Fans Ulcere duodenali e gastriche	rammollimento e dilatazione della cervice uterina per esigenze ginecologiche e ostetriche
Effetti collaterali	diarrea/stipsi, dolore addominale, nausea e vomito, flatulenza, dispepsia, cefalea, capogiri; irregolarità mestruali ed emorragie vaginali	crampi addominali, talvolta accompagnati da spotting, nausea, vomito e diarrea, raramente sanguinamento uterino, rottura dell'utero, lacerazione della cervice uterina; febbre, brividi, vampate di calore; iper o ipotensione con palpitazioni; vertigini, cefalea; prurito e rush; lombalgia
Regime di dispensazione	Rnr	Osp1

* I dati si riferiscono all'Italia

TABELLA 4

te ed è associata a una più alta incidenza di sanguinamento prolungato, nausea, vomito e dolore. Tuttavia, ha un'alta percentuale di successo nelle donne con giovane età gestazionale,

è complessivamente sicura e non richiede anestesia. L'associazione mifepristone/prostaglandine è presente nell'elenco Oms dei farmaci essenziali (marzo 2009).

Bibliografia

Christin-Maitre et al., *Nejm* 2000, 342: 946-56
Lipp et al., *J Clin Nurs* 2008, 17:1411-8
Bartz & Goldberg, *Clin Obstet Gynecol*

2009 52: 140-50
WHO Model Lists of Essential Medicines
16th edition (March 2009)
www.fda.gov
www.agenziafarmaco.it
www.emea.europa.eu