

LA CONTRACCEZIONE POSTCOITALE O DI EMERGENZA: LA CONFUSIONE CON L'ABORTO

Mirella Parachini

Dirigente Medico di I° livello, Ospedale S. Filippo Neri, Roma
Vice Presidente della FIAPAC (Federazione Internazionale degli Operatori di Aborto e Contraccezione)

La conoscenza dei meccanismi d'azione dei metodi contraccettivi è fondamentale per la comprensione dell'accettabilità del metodo, con ripercussioni importanti anche dal punto di vista etico.

Lo studio dell'uso del mifepristone nella contraccezione d'emergenza risale al 1989 a partire dall'osservazione che, se somministrato prima dell'ovulazione, il farmaco è in grado di bloccarla, e se dato poco tempo dopo l'ovulazione esso ritarda lo sviluppo dell'endometrio.

Un articolo apparso su *Human Reproduction* nel 2004 presenta una approfondita review sui meccanismi d'azione del mifepristone e del levonorgestrel sul sistema riproduttivo femminile (1).

In sintesi i dati disponibili dagli studi in vivo indicano che gli effetti contraccettivi in entrambi i casi, quando usati a basse dosi e in somministrazione singola per la contraccezione d'emergenza, coinvolgono o un blocco o un ritardo dell'ovulazione, dovuti o al blocco o al ritardato picco del LH, piuttosto che una inibizione dell'impianto. Il mifepristone, in una singola dose di 10 mg, si è dimostrato, con il levonorgestrel il metodo ormonale più efficace e con minori effetti collaterali rispetto allo schema di Yuzpe (2, 3). Inizialmente il dosaggio utilizzato era di 600 mg di mifepristone in dose unica entro 72 ore dal rapporto non protetto. Su 597 donne trattate (4, 5), l'efficacia era maggiore dello schema di Yuzpe, con un'incidenza di effetti collaterali, quali nausea e vomito, significativamente ridotti. Tuttavia vi era un ritardo nel ripristino del ciclo mestruale dopo mifepristone. Dosi di mifepristone inferiori, di 50 o 10 mg, hanno dimostrato la stessa efficacia rispetto a dosi maggiori ma con un minore ritardo nel ripristino del ciclo mestruale, in relazione dose-dipendente. Inoltre l'intervallo di

tempo tra il rapporto non protetto e l'assunzione del farmaco esteso fino a 120 ore non sembra contrastare con l'efficacia, a differenza dello schema di Yuzpe e del levonorgestrel (WHO, 1999). Uno studio più recente tuttavia, che mette a confronto 25 mg di mifepristone con 10 mg, somministrati entro 120 ore dal coito a rischio, ha dimostrato la stessa efficacia ma con un decremento dell'effetto con il tempo di somministrazione (6). L'efficacia di 10 mg di mifepristone è stata ulteriormente testata e messa a confronto con il LNG 0.75 mg per due somministrazioni a distanza di 12 ore o in dose unica di 1.5 mg (7). Il tasso di gravidanza non differisce tra mifepristone e LNG (in una o due dosi) se somministrato entro 5 giorni dal rapporto non protetto. Gli effetti collaterali sono lievi e comparabili nei due gruppi. Le pazienti con LNG hanno un ripristino del ciclo più rapido rispetto al gruppo con mifepristone. Un ciclo anticipato di 7 gg è presente nel 15% delle donne dopo LNG e nel 9.4% dopo mifepristone, mentre un ritardo di 7 gg del ciclo successivo si ha nel 5 e 9% con LNG e mifepristone rispettivamente. Un ritardo nel ripristino del ciclo può rappresentare una preoccupazione per la paziente rispetto a una gravidanza non desiderata.

MECCANISMO D'AZIONE DEL MIFEPRISTONE

Effetti sul follicolo

La somministrazione di mifepristone durante la fase preovulatoria del ciclo mestruale arresta lo sviluppo follicolare o inibisce l'ovulazione. Una dose

SCIENCE

bassa (< 50 mg) di mifepristone può rallentare la maturazione del follicolo che, cessata l'azione del mifepristone, riprende fino ad una ovulazione che sarà ritardata. In alternativa l'ovulazione viene ripristinata quando un nuovo follicolo dominante viene reclutato. Il follicolo può anche non scoppiare fino alla fine del ciclo. Quando avviene l'ovulazione la successiva fase luteinica sembra essere normale, con uno sviluppo e una funzione dell'endometrio normali (8, 9). Quindi il mifepristone blocca o ritarda l'ovulazione con un meccanismo dose-dipendente. Alla dose di 1-10 mg, l'ovulazione è ritardata ma non necessariamente soppressa (10, 11). A dosi più elevate, 200-600 mg, un nuovo follicolo è spesso reclutato (12, 13) per cui una singola dose di 600 mg sembra più facilmente provocare una settimana di ritardo del ciclo (36%) rispetto a 10 mg (18%) (WHO, 1999). La somministrazione di 5 mg di mifepristone prima della selezione del follicolo dominante non ha alcun effetto sullo sviluppo del follicolo; per contro se viene somministrata una singola dose di 5 mg di mifepristone quando il follicolo ha raggiunto un diametro di 12-14 mm, la sua crescita viene ritardata di 12-48 ore dopo il trattamento (14). Queste osservazioni indicano che il mifepristone interrompe la crescita del follicolo dopo la selezione del follicolo dominante. Questo effetto può essere dovuto ad un aumento dei recettori del progesterone (PR) nelle cellule della teca e della granulosa del follicolo dominante in prossimità della sua maturazione (>12 mm) (15). A dosi più elevate (3 mg/kg) si ha il collasso del follicolo dominante ed una ovulazione ritardata fino al nuovo reclutamento di un nuovo follicolo (12).

Questo effetto può essere dovuto al calo di FSH e di LH indotto da dosi maggiori di mifepristone (12, 16). A livello ipofisario il mifepristone non blocca l'aumento del progesterone, ma la capacità del progesterone di interagire con i PR dell'ipofisi per provocare il picco di LH (17, 18). Una singola dose di 10 mg di mifepristone somministrata a sei donne con un diametro follicolare > di 15 mm, o 2 giorni prima del picco del LH, provocava il ritardo o l'inibizione del picco di LH in tutti i casi (11).

Per verificare se il mifepristone interferisca con la maturazione dell'ovocita indotta dalle gonadotropine e con la fecondazione è stato somministrato clomifene per 5 gg per stimolare la crescita follicolare in 40 volontarie (19). Nel giorno 16, venti donne hanno assunto 100 mg di mifepristone 1 ora prima dell'induzione dell'ovulazione con 5000 UI di hCG. È stata praticata una laparoscopia (per sterilizzazione tubarica) 34 ore dopo l'hCG e tutti i follicoli con un diametro > 15mm sono stati aspirati. Le 20 donne che non avevano assunto mifepristone rappresentavano il gruppo di controllo. Il numero degli

ovociti recuperati, l'incidenza della fecondazione e l'andamento delle divisioni non differivano tra il gruppo con mifepristone e il gruppo di controllo.

Effetti sull'endometrio

Mentre una singola dose di 10 mg di mifepristone somministrata circa 2 gg prima dell'ovulazione inibisce o ritarda il picco di LH in tutti i casi, l'inibizione dello sviluppo dell'endometrio è poco significativa. Al contrario, una dose maggiore di mifepristone somministrata in fase preovulatoria, anche troppo tardi per inibire l'ovulazione, influenza lo sviluppo dell'endometrio nella fase luteinica. Si ha una mancanza delle normali variazioni della fase secretiva, in assenza o con minime vacuolizzazioni e un incremento del numero delle mitosi (20). Molti fattori sono stati proposti quali markers della recettività endometriale, ma è la concentrazione dei recettori al progesterone maggiormente associata al successo dell'impianto poiché molti dei fattori locali di rilievo, quali le citokine, sono progesterone-dipendenti. La somministrazione di > 25 mg di mifepristone durante la fase intermedia-tardiva luteinica comporta uno sfaldamento dell'endometrio e un sanguinamento vaginale pochi giorni dopo il trattamento. Il sanguinamento è probabilmente provocato dal mifepristone sul metabolismo delle prostaglandine endometriali (21). Se la mestruazione anticipata non è accompagnata da luteolisi nella fase luteinica intermedia (circa 50% dei casi) l'endometrio e il ciclo ovarico sono desincronizzati e si verifica un secondo episodio di sanguinamento al momento della mestruazione prevista (22-24). Come un antiprogestivo induca la luteolisi in alcuni casi non è noto con precisione, ma potrebbe essere per via indiretta con la soppressione del supporto del LH (25).

CONCLUSIONI

Le conoscenze dei meccanismi d'azione dei farmaci usati nella contraccezione d'emergenza sono ancora troppo poco diffuse sia tra gli operatori che nelle pazienti. L'uso del mifepristone come farmaco abortivo potrebbe limitare una sua buona accettabilità come contraccettivo d'emergenza. Recentemente un modulatore dei recettori progestinici di seconda generazione, il CDB-2914, è stato studiato per la contraccezione postcoitale ed è stato dimostrato molto efficace e ben tollerato (26). Mentre gli studi dimostrano che l'efficacia del levonorgestrel e dello schema di Yuzpe diminuisce se la terapia inizia dopo le 48 ore dal rapporto a rischio, questo effetto non è presente nello studio del CDB-2914. Per-

tanto il CDB-2914 potrebbe rappresentare una opzione per la contraccezione d'emergenza in cui il fattore tempo non rappresenta un elemento critico sull'efficacia e per il quale le barriere all'accesso del farmaco potrebbero non incidere sulle probabilità di una gravidanza non desiderata (27).

BIBLIOGRAFIA

- Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanism of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception, *Human Reproduction Update*, 10, 4, 341-348, 2004.
- World Health Organization. Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 352, 428-433, 1998.
- World Health Organization Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomised trial. *Lancet* 353, 697-702, 1999.
- Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird D. Mifepristone (RU 486) compared with high-dose estrogen and progesterone for emergency postcoital contraception. *New Eng J Med* 327, 1041-1044, 1992.
- Webb AM, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol and mifepristone (RU486) in oral postcoital contraception. *Br Med J* 305, 927-931, 1992.
- Xiao BL, Von Hertzen H, Zhao H, Piaggio G. A randomized double-blind comparison of two single doses of mifepristone for emergency contraception. *Hum Reprod* 17, 3084-3089, 2002.
- von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bartfai G, Ng E, Gemzell-Danielsson K, Ouyunbileg A, Wu S, Cheng W et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 360, 1803-1810, 2002.
- Swahn ML, Johannisson E, Daniore V, de la Torre B, Bygdeman M. The effect of RU 486 administered during the proliferative and secretory phase of the cycle on the bleeding pattern, hormonal parameters and the endometrium. *Hum Reprod* 3, 915-921, 1988.
- Ghosh D, Kumar PG, Sengupta J. Early luteal phase administration of mifepristone inhibits preimplantation embryo development and viability in the rhesus monkey. *Hum Reprod* 12, 575-582, 1997.
- Liu JH, Garzo G, Morris S, Stuenkel C, Ulmann A, Yen SS. Disruption of follicular maturation and delay of ovulation after administration of the antiprogestone RU486. *J Clin Endocrinol Metab* 65, 1135-1140, 1987.
- Shoupe D, Mishell DR, Jr, Page MA, Madkour H, Spitz IM, Lobo RA. Effects of the antiprogestone RU 486 in normal women. II. Administration in the late follicular phase. *Am J Obstet Gynecol* 157, 1421-1426, 1997.
- Croxatto HB, Salvatierra AM, Fuentealba B, Leiva L. Follicle stimulating hormone-granulosa cell axis involvement in the antifolliculotrophic effect of low dose mifepristone (RU486). *Hum Reprod* 10, 1995.
- Iwai T, Nanbu Y, Iwai M, Taii S, Fujii S, Mori T. Immunohistochemical localisation of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human ovary throughout the menstrual cycle. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 417, 369-375, 1990.
- Permezel JM, Lenton EA, Roberts I, Cooke ID. Acute effects of progesterone and the antiprogesterin RU 486 on gonadotropin secretion in the follicular phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 68, 960-965, 1989.
- Batista MC, Cartledge TP, Zellmer AW, Nieman LK, Merriam GR, Loriaux DL. Evidence for a critical role of progesterone in the regulation of the midcycle gonadotropin surge and ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 74, 565-570, 1992.
- Batista MC, Cartledge TP, Zellmer AW, Nieman LK, Loriaux DL, Merriam GR. The antiprogesterin RU 486 delays the midcycle gonadotropin surge and ovulation in gonadotropin-releasing hormone-induced cycles. *Fertil Steril* 62, 28-34, 1994.
- Brown A, Williams A, Cameron S, Morrow S and Baird DT. A single dose of mifepristone (200 mg) in the immediate pre-ovulatory phase offers a contraceptive potential without cycle disruption. *Contraception* 68, 203-209, 2003.
- Hapangama DK, Critchley HOD, Henderson TA and Baird DT. Mifepristone-induced vaginal bleeding is associated with increased immunostaining for cyclooxygenase-2 and decrease in prostaglandin dehydrogenase in luteal phase endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 5229-5234, 2003.
- Mais V, Kazer RR, Cetel NS, Rivier J, Vale W, Yen SSC. The dependency of folliculogenesis and corpus luteum function on pulsatile gonadotropin secretion in cycling women using a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a probe. *J Clin Endocrinol Metab* 62, 1250-1255, 1986.
- Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, Rosenberg M, Higgins J. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089-97.
- Trussell J, Raymond EG. 2008. <http://ec.princeton.edu/questions/ec-review.pdf>