

Ulipristal nella contraccezione d'emergenza: è tempo di cambiare

E. ARISI

Secondo il *position paper* sulla contraccezione di emergenza (CE) per via orale pubblicato congiuntamente da SIC (Società Italiana per la Contraccezione) e SMIC (Società Medica Italiana per la Contraccezione) nel giugno 2011, la CE può essere definita come un metodo di scorta in grado di soccorrere la donna per ridurre il rischio di gravidanze indesiderate qualora un metodo anticoncezionale fallisca, venga erroneamente utilizzato o non venga utilizzato affatto. Al di là degli aspetti inerenti alla definizione di CE, particolare rilevanza va attribuita al concetto di “emergenza”, termine che indica chiaramente come questo tipo di contraccezione debba rappresentare un'opzione da utilizzare esclusivamente in urgenza e non in maniera sistematica. Inoltre, la CE non deve essere necessariamente utilizzata solo a partire dal giorno successivo al rapporto sessuale a rischio; al contrario, i risultati della CE sono tanto migliori quanto più precoce risulta l'intervento. L'utilizzo della CE come metodo contraccettivo di seconda istanza o di scorta è attualmente giustificato dal fatto che tuttora non sono disponibili metodi anticoncezionali dotati di assoluta sicurezza (ad esempio, il profilattico può andare incontro a rottura, la donna può dimenticare l'assunzione della pillola anticoncezionale, i dispositivi intrauterini possono essere espulsi). D'altra parte, il ricorso alla CE è giustificato per scongiurare gravidanze indesiderate anche dopo violenza sessuale e in relazione alle numerose potenziali problematiche inerenti alla vita sessuale che possono interessare un gran numero di coppie.

La storia della CE ha radici storiche profonde che risalgono ad epoche lontane (1). Il primo approccio farmacologico alla CE per scongiurare gravidanze indesiderate è riconducibile all'utilizzo, a partire dagli anni Sessanta ad Amsterdam, di estrogeni ad alto dosaggio (etinilestradiolo 1g per 5 volte al giorno per 5 giorni consecutivi). Contestualmente, negli stessi anni, presso l'Università di Yale (New Haven, Connecticut), veniva esplorato l'utilizzo combinato dell'etinilestradiolo con estrogeni coniugati naturali ad alte dosi (Fig. 1). Tale approccio alla CE è risultato tuttavia gravato da un gran numero di effetti collaterali, e come tale del tutto abbandonato. Per ovviare a queste problematiche, il ginecologo canadese Yuzpe ha proposto nel 1974 una metodologia di CE basata sull'associazione tra etinilestradiolo e Levonorgestrel (200 µg di etinilestradiolo in associazione con 1mg di Levonorgestrel, suddivisi in due somministrazioni, la prima entro 72 ore dal rapporto a rischio e la seconda a distanza di 12 ore). Altri gruppi di ricerca hanno proposto – in quegli stessi anni – l'utilizzo di dispositivi intrauterini al

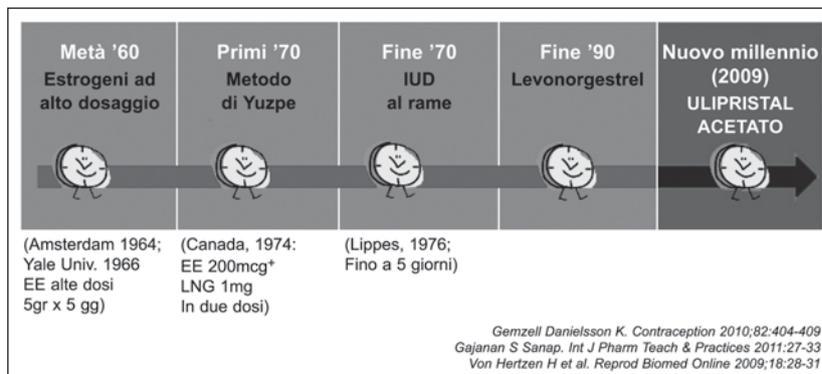


Fig. 1 - La storia scientifica della CE.

rame. La CE basata sul metodo progestinico (Levonorgestrel) è stata sviluppata a partire dai primi anni '80 in Ungheria e successivamente ampiamente adottata a partire dagli anni '90, quando una serie di studi coordinati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ne ha dimostrato in maniera incontrovertibile la superiorità in termini di efficacia rispetto all'associazione estroprogestinica (metodo di Yuzpe). Rispetto al metodo di Yuzpe, in particolare, il Levonorgestrel presenta indubbi vantaggi in termini di facilità di somministrazione e minori effetti avversi, che ne assicuravano una maggiore *compliance* da parte della donna. Dal punto di vista del meccanismo di azione nell'ambito della CE, il Levonorgestrel agisce bloccando o posticipando l'ovulazione. Per quel che concerne le modalità di somministrazione del Levonorgestrel in CE, si è passati da un'assunzione in due dosi refratte da 750 µg all'attuale monosomministrazione a un dosaggio pari a 1.5mg. Il classico lavoro di Piaggio et al. (2) ha dimostrato chiaramente come l'efficacia del Levonorgestrel nella CE sia dipendente dalla precocità di somministrazione. Infatti, una somministrazione entro 12 ore dal rapporto a rischio è risultata associata a un rischio residuo di gravidanza pari allo 0.5%, rischio che risultava tuttavia incrementato al 4.1% quando l'assunzione aveva luogo a 72 ore. Questo dato sottolinea ancora una volta l'importanza del concetto di emergenza e come l'efficacia della CE nella prevenzione di gravidanze indesiderate sia strettamente dipendente dalla tempestività dell'intervento. Per quel che concerne le stime di utilizzo della CE a base di Levonorgestrel in Italia, è sta-

to registrato un aumento del numero di confezioni vendute a partire dalle 40.000 registrate nel 2000 fino a raggiungere un picco di 380.000 confezioni nel 2008; attualmente il numero di confezioni di Levonorgestrel vendute all'anno è stabilizzato attorno alle 355.000 unità. Nel nostro Paese, la prevalenza d'utilizzo della CE nelle donne in età fertile (età compresa tra 15 e 45 anni) si attesta attorno al 2.7%, percentuale di gran lunga inferiore rispetto al 15% riscontrato in Norvegia (dove i farmaci per la CE sono da banco) e al 12% nel Regno Unito.

La più importante innovazione recentemente introdotta nell'ambito della CE è rappresentata dall'Ulipristal acetato (UPA) – un modulatore selettivo dei recettori del progesterone derivato dal 19-norprogesterone – che, somministrato a un dosaggio pari a 30mg in unica somministrazione, ha dimostrato di inibire o spostare l'ovulazione, mantenendo tale attività anche in periodo periovulatorio laddove il Levonorgestrel già approvato per la stessa indicazione non ha più possibilità di agire.

Ulipristal acetato è stato sviluppato come contraccettivo d'emergenza sulla base di studi preclinici che hanno dimostrato un effetto anti-ovulatorio dose-dipendente, riscontrabile già al dosaggio più basso impiegato (0.5 mg /kg), con una potenza 8 volte superiore rispetto ad altri modulatori selettivi dei recettori del progesterone. Da un punto di vista regolatorio, la vendita di Ulipristal acetato 30mg è attualmente autorizzata in numerosi Paesi dell'Unione Europea (Fig. 2) nonché in Norvegia, Islanda, Liechtenstein, Serbia, Croazia, Bo-



Fig. 2 - Paesi europei in cui è commercializzato Ulipristal acetato (UPA).

snia, Djibouti, Gabon, Israele, Singapore, Sud Corea e Stati Uniti. L'UPA, approvato dall'EMA (*European Medicines Agency*) per la contraccezione di emergenza entro 120 ore dal rapporto a rischio a maggio 2009, è stato introdotto in Italia con determinazione AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) dell'8 novembre 2011, pubblicata in *Gazzetta Ufficiale* il 17 novembre 2011. Secondo la delibera AIFA, il farmaco è stato classificato nella classe di rimborsabilità C (a carico del cittadino), con fornitura di ricetta non ripetibile e prescrizione del farmaco subordinata "alla presentazione di un test di gravidanza (ad esito negativo) basato sul dosaggio dell'HCG beta". Il test può essere sia urinario, sia ematico.

Il meccanismo d'azione primario di Ulipristal acetato come contraccettivo d'emergenza consiste nell'inibire o ritardare l'ovulazione. In particolare, uno studio di Brache et al. (3) ha dimostrato che, se assunto immediatamente prima del momento in cui è prevista l'ovulazione, UPA è in grado di posticipare significativamente la rottura follicolare. Un ritardo dell'ovulazione di almeno 5 giorni si traduce nell'impossibilità di fertilizzazione dell'ovocita per l'intercorsa morte degli spermatozoi. A questo proposito, uno studio condotto da Stratton et al. (4) su 44 donne in fase medio follicolare (diametro follicolare ultrasonografico di circa 14-16 mm) che assumevano UPA a dosi pari a 10, 50, 100mg o placebo ha dimostrato come il farmaco abbia determinato una soppressione della crescita del follicolo dominante, con modalità dose-dipendente, durante i primi 4 giorni post-trattamento. Nel lavoro di Brache et al. (3), che ha valutato l'assunzione di UPA in fase periovulatoria, 35 donne con diametro follicolare ≥ 18 mm, sono state suddivise in tre gruppi alla luce dei diversi livelli di LH presenti al momento dell'assunzione di UPA 30mg o placebo. Il blocco/ritardo dell'ovulazione si è verificato nel 100% delle donne con follicolo ≥ 18 mm e livelli di LH molto bassi, nonché nel 79% delle donne con follicolo ≥ 18 mm e livelli di LH già in fase di crescita. Al contrario, il blocco dell'ovulazione non è stato riscontrato nel gruppo di donne in cui l'LH era ormai al picco.

I risultati di questo studio indicano come Ulipristal acetato, mantenendo la capacità di effettuare un blocco sul meccanismo ovulatorio fino alla fase periovulatoria (follicolo ≥ 18 mm e livelli di LH già in aumento), sia in grado di agire laddove contraccettivi d'emergenza già in uso da tempo (come il Levonorgestrel) non potrebbero più funzionare (Fig. 3). Questa caratteristica risulta molto rilevante ai fini della prolungata efficacia contraccettiva (fino a 120 ore) di Ulipristal acetato.

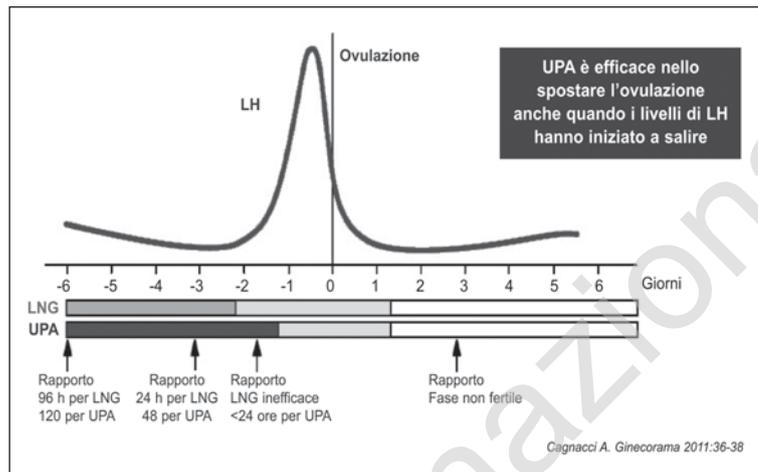


Fig. 3 - Meccanismo d'azione: differenza tra UPA e LNG.

Successivi studi di fase III hanno indagato la sicurezza ed efficacia di Ulipristal acetato come contraccettivo d'emergenza. In uno studio di non-inferiorità condotto su 1.549 donne da Creinin et al. (5), UPA è risultato almeno efficace quanto Levonorgestrel come contraccettivo d'emergenza dopo un rapporto a rischio (rischio relativo -0.27, 97.5% IC -1.992,1.420), con una percentuale di gravidanze prevenute (rispetto alle gravidanze attese) pari all'85% nel gruppo Ulipristal acetato e al 69% nel gruppo Levonorgestrel. Un successivo studio in aperto, non controllato, condotto da Fine et al. (6) su 1.533 donne ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di Ulipristal acetato quando assunto tra 48 e 120 ore da un rapporto non protetto. I risultati hanno mostrato un tasso di gravidanze pari all'1.9% nelle pazienti trattate con UPA (95% IC 1.3-2.8), a fronte di un tasso atteso pari al 5.7%. Un ulteriore studio, randomizzato e in singolo cieco condotto da Glasier et al. (7) ha confrontato l'efficacia di UPA come contraccettivo di emergenza rispetto a Levonorgestrel 1.5 mg. I risultati hanno dimostrato come, nella popolazione di 1.696 donne che ha assunto il farmaco entro le 72 ore dal rapporto, si sia verificato un totale di 37 gravidanze (15/844 nel gruppo Ulipristal acetato e 22/852 nel gruppo Levonorgestrel). Nel sottogruppo di donne che hanno utilizzato la contraccezione d'emergenza tra le 72 e le 120 ore, 97 avevano assunto Ulipristal acetato e 106 Levonorgestrel; in questo sottogruppo si sono osservate 3 gravidanze, tutte nel gruppo Levonorgestrel ($p=0.037$). Al fine di incrementare la potenza statistica e migliorare l'attendibilità dei risultati, gli Autori hanno effettuato un'analisi combinata e una metanalisi dei due *trials* di confronto di UPA con Levonorgestrel (7). Nel *database* combinato sono state osservate 60 gravidanze, con un tasso complessivo pari a 1.3% per Ulipristal acetato (20/1.546) e 2.1% per Levonorgestrel (40/1.899).

Nel loro insieme, i risultati della metanalisi hanno dimostrato come UPA, assunto entro le prime 24 ore da un rapporto non protetto, comporti una riduzione del rischio di gravidanza pari a circa due terzi rispetto a Levonorgestrel (0.90% *versus* 2.5%; $p=0.035$). Qualora l'assunzione avvenga entro le 72 ore e le 120 ore dal rapporto, la riduzione del rischio di gravidanza con UPA rispetto a Levonorgestrel è pari a circa la metà (72 ore: 1.4% *versus* 2.2; $p=0.046$; 120 ore: 1.3% *versus* 2.2%; $p=0.025$, Fig. 4) (7).

Grazie alle peculiarità farmacodinamiche di UPA (riduzione del rischio di gravidanza di circa due terzi rispetto a Levonorgestrel già nelle prime 24 ore) il medico ha attualmente a disposizione un farmaco altamente efficace nel prevenire gravidanze indesiderate, la cui efficienza può essere clinicamente massimizzata grazie alla somministrazione precoce (Fig. 5).

Per quel che concerne la tollerabilità, la sicurezza di Ulipristal acetato è stata valutata durante gli studi in un'ampia popolazione composta da 4.718 donne. Complessivamente, UPA è risultato ben tollerato, con un profilo di sicurezza del tutto sovrapponibile a quello del Levonorgestrel. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati, lievi e transitori, sono stati cefalea, nausea, dismenorrea e dolori addominali.

Come tutti i farmaci di recente introduzione, Ulipristal acetato è stato inserito nel registro dei farmaci a monitoraggio intensivo ed è stato inoltre istituito un registro delle gravidanze per raccogliere informazioni riguardo qualsiasi gravidanza non diagnosticata prima

dell'assunzione del farmaco o instauratasi a causa di un fallimento terapeutico. La CE – sia essa effettuata con Ulipristal acetato o Levonorgestrel – non è infatti in grado di garantire un'efficacia pari al 100%. I dati attualmente disponibili indicano come le gravidanze a seguito di fallimento della CE con Levonorgestrel decorrano senza particolari problematiche. Per quel che concerne le gravidanze che conseguono al fallimento della CE con UPA, i dati attualmente disponibili sono preliminari, dal momento che sono solo 92 i casi fino ad oggi riportati. Benché i dati siano nel loro complesso rassicuranti, in via cautelativa l'uso di Ulipristal acetato è attualmente controindicato in gravidanza, dal momento che si tratta di un'esperienza limitata che interessa un'entità molecolare nuova. A livello europeo è stato inoltre istituito un registro *web-based* per raccogliere informazioni circa qualsiasi gravidanza non diagnosticata prima dell'assunzione di UPA o conseguente al fallimento terapeutico (www.hra-pregnancy-registry.com/it). Qualora l'esperienza in gravidanza venga in futuro maggiormente consolidata e la sicurezza di UPA confermata, sarà possibile l'ottenimento della sola precauzione d'uso come per altri contraccettivi ormonali.

Rispetto alla CE con Levonorgestrel, l'utilizzo di Ulipristal acetato offre tre principali vantaggi (Fig. 6). In primo luogo, UPA offre un'efficacia immediata, accompagnata da una riduzione del rischio di gravidanza indesiderata rispetto al Levonorgestrel pari a due terzi nelle prime 24 ore dal rapporto a rischio e a circa il 50% nelle prime 72 ore. Inoltre, UPA offre la possi-

Efficacia della CE nel singolo studio e nella metanalisi, rispetto al tempo di assunzione dal rapporto non protetto (popolazione valutabile per efficacia)				
	Pregnancies, n/N (%)		Odds Ratio (95% CI)*	p value*
	Ulipristal acetate	Levonorgestrel		
Creinin et al. (0-72h)	7/773 (0.9%)	13/773 (1.7%)	0.50 (0.18-1.24)	0.135
Current study (0-120h)	15/941 (1.6%)	25/958 (2.6%)	0.57 (0.29-1.09)	0.091
Meta-analysis (0-24h)	5/584 (0.9%)	15/600 (2.5%)	0.35 (0.11-0.93)	0.035
Meta-analysis (0-72h)	22/1617 (1.4%)	35/1625 (2.2%)	0.58 (0.33-0.99)	0.046
Meta-analysis (0-120h)	22/1714 (1.3%)	38/1731 (2.2%)	0.55 (0.32-0.93)	0.025

*Inferential statistics based on the logistic regression model including significant covariates and the study factor.

Il tasso di gravidanze nel gruppo Ulipristal è risultato sempre inferiore rispetto al gruppo Levonorgestrel sia che la CE fosse stata assunta entro 24 h, 72 h, o 120 h dopo il rapporto non protetto

Glasier. Lancet 2010 Feb 13;375(9714):555-62

Fig. 4 - Metanalisi: risultati.



Fig. 5 - Sintesi delle differenze tra LNG ed UPA.

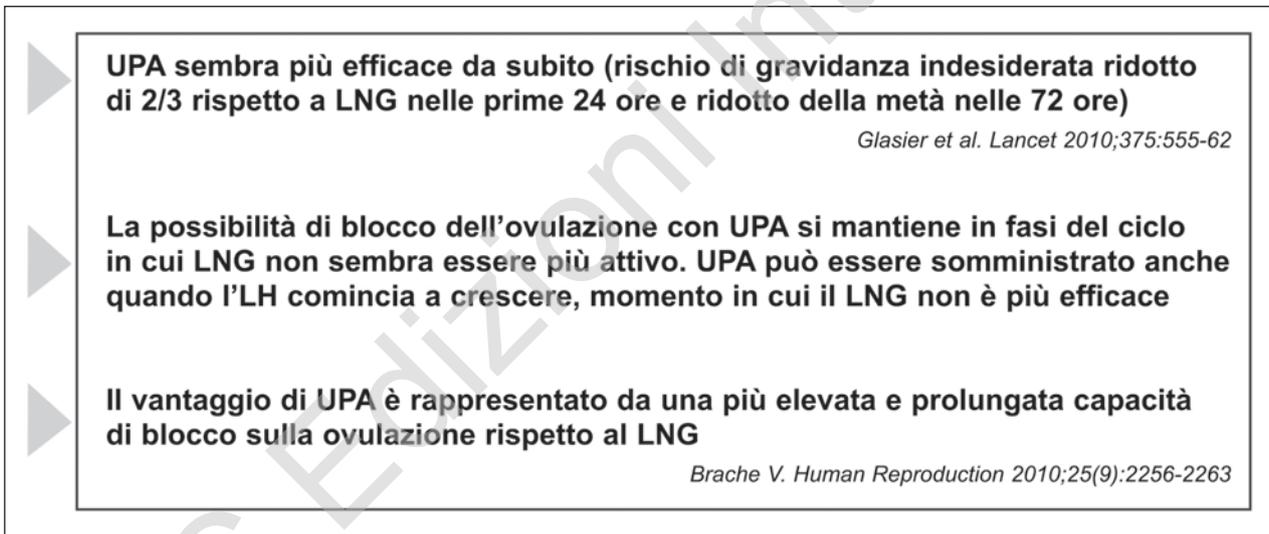


Fig. 6 - Perché c'è bisogno di UPA se c'è LNG.

bilità di bloccare l'ovulazione anche in fasi del ciclo in cui Levonorgestrel non sembra essere più attivo. I dati attualmente disponibili indicano infatti come UPA possa essere efficace anche se somministrato in concomitanza all'aumento dell'LH, momento in cui il Levonorgestrel non è più in grado di prevenire l'ovulazione. Infine, un ulteriore vantaggio di Ulipristal acetato rispetto a Levonorgestrel è rappresentato da una più elevata e prolungata capacità di bloccare l'ovulazione.

In conclusione, la storia della contraccezione di emergenza è certamente complessa quanto la vita sessuale della donna e della coppia. Solo recentemente la comunità scientifica ha messo a disposizione mezzi efficaci per la CE, capaci di sollevare la donna e la coppia

dalla angoscia di un metodo anticoncezionale usato male, fallito, dimenticato, o impedito nell'uso.

Per garantire alla donna e alla coppia un'ottimale CE occorre da un lato utilizzare la molecola più efficace (che al momento risulta essere UPA) e somministrarla il prima possibile dopo un rapporto a rischio. Mediante questi due fondamentali accorgimenti è possibile rendere più efficace ed efficiente la contraccezione d'emergenza nel momento in cui altri metodi anticoncezionali abbiano fallito o non abbiano potuto essere usati; in questo senso, la CE – come strumento volto a scongiurare il ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza – svolge un ruolo importante nella tutela della salute della donna.

Bibliografia

1. Ellertson C. History and efficacy of emergency contraception: beyond Coca-Cola. *Fam Plann Perspect* 1996 Mar-Apr;28(2):44-8.
2. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PF. Timing of emergency contraception with Levonorgestrel or the Yuzpe regimen. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1999 Feb 27;353(9154):721.
3. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, Gainer E, Croxatto HB. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg Ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010 Sep;25(9):2256-63.
4. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, Lee YJ, Nieman LK. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogesterin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000 May;15(5):1092-9.
5. 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 Nov;108(5):1089-97.
6. Fine P, Mathé H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010 Feb;115(2 Pt 1):257-63.
7. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Bliethe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus Levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010 Feb 13;375(9714):555-62.