

## **MIFEPRISTONE o RU486**

Di recente ho avuto una discussione con uno dei miei studenti, uno abbastanza bravo, un po' casinista, ma bravo. Alla fine di una discussione un po' accesa mi ha detto: prof, lei fa un po' di confusione con gli ormoni, pillola del giorno dopo, aborto del giorno prima, pillola, minipillola, secondo noi c'è bisogno di qualche chiarimento. Per prima cosa l'ormone del quale parla è sempre lo stesso e ci è sembrato che lei, più che altro, cambi il titolo della lezione. Potrebbe chiarire.

Poiché non ho sentito traccia di punto interrogativo, mi sono reso conto che l'invito era perentorio. Allora ho fatto una recensione del progesterone.

Il progesterone è un ormone sessuale, prodotto dall'ovaio e, nel corso della gestazione, dalla placenta, che consente alla mucosa uterina di trasformarsi in modo da favorire l'annidamento dell'uovo e che viene considerato il principale protettore della gravidanza. Nei cicli mestruali ovulatori il progesterone viene prodotto da un piccolo laboratorio ovarico, il corpo luteo, che funziona per 14 giorni, il tempo necessario per predisporre tutto quanto è indispensabile per l'inizio di una gravidanza e per creare qualche complicazione per un buon numero di ragazze: in realtà il progesterone ha effetti sgradevoli sull'umore, stimola sentimenti inclini al pessimismo e alla tristezza e qualche volta, paradossalmente, provoca aggressività e irritazione. La sua formula di struttura è stata identificata solo nel 1934 e per molti anni nessuno è stato capace di sintetizzarlo: poi, per qualche tempo si è usata una tecnica costosissima che consentiva di produrlo a partire dalla bile e la casa farmaceutica che ne aveva il brevetto vendeva l'ormone a suon di 80 dollari al grammo, troppo perché se ne potesse fare un qualsiasi uso clinico. La biochimica degli steroidi fece un definitivo progresso nei primi anni Quaranta quando un chimico geniale e un po' matto scoprì che due piante messicane – la *cabeza de negro* e la *mala mujer* – contenevano una sapogenina che poteva essere trasformata, abbastanza semplicemente, in progesterone. Questo tale, di nome Russel Marker, arrivò a Città del Messico più o meno alla fine della seconda guerra mondiale, con tre chili di progesterone nello zaino, e la storia della endocrinologia ginecologica cambiò di colpo.

Adesso che si poteva usare il progesterone bisognava capire a che accidenti serviva, cosa che si rivelò più difficile del previsto perché il benedetto ormone non poteva essere

assunto per bocca, bisognava iniettarlo, cosa che risultò oltretutto piuttosto dolorosa. La chimica degli steroidi, grazie ad altri ricercatori geniali e dedicati, scoprì allora i progestinici, ormoni di varia derivazione che avevano in comune alcune proprietà simili a quelle del progesterone, si potevano prendere per bocca e costavano poco. Questa storia della diversa origine dei progestinici si rivelò una complicazione ulteriore, perché fu presto chiaro che ogni molecola aveva differenti effetti collaterali, che dovevano essere individuati: poiché la prima indicazione dell'uso del progesterone sembrava la protezione della gravidanza – nelle minacce d'aborto e in varie forme di patologia ostetrica – il timore era naturalmente quello di creare problemi al feto, il che avvenne puntualmente per un certo numero di composti: così ogni nuova molecola fu studiata e ristudiata, prima di essere passata alla applicazione clinica, per chiarire questo punto.

Le sorprese furono numerose e, per taluni rispetti, strabilianti. Si scoprì ad esempio che un progestinico, il ciproterone acetato, aveva azione anti androgenica e se veniva somministrato in gravidanza, inibiva la normale trasformazione morfologica dei feti maschi, quella che caratterizza il genere e che è dovuta al testosterone. Delle conseguenze di questa inibizione preferirei non parlare.

Non deve dunque stupire il fatto che una delle tante molecole oggetto di sperimentazione, sintetizzata da un famoso ricercatore francese, il professor Etienne Beaulieu, si rivelò dotata di una attività anti-progestazionale: se ricordate cosa ho detto a proposito del progesterone e delle sue insostituibili virtù di protettore della gravidanza, dovrete naturalmente concludere che inibire l'attività biologica del progesterone significa togliere ogni protezione alla gravidanza, in altri termini vuol dire procurarne l'interruzione. L'autore di questa importante scoperta è ancor oggi più noto per essere stato l'amico del cuore di una famosa attrice italiana che per le sue virtù di ricercatore e questo la dice lunga sul ruolo della ricerca scientifica nella nostra società. In ogni caso questo non è stato, sia ben chiaro, l'unico progestinico a dimostrare questo effetto; un chimico che lavorava per la Vister mi diede da sperimentare una molecola che aveva sintetizzato e che dimostrò di possedere effetti analoghi, ma la Vister fu venduta ad acquirenti americani e tutti gli steroidi sintetizzati da questo ricercatore, il professor Ercoli, scomparvero come fa la neve se la riscaldate.

Qui è cominciata l'avventura del mifepristone, o RU 486, la pillola abortiva, che interrompe le gravidanze se viene somministrata entro il 49° (qualcuno dice il 56°) giorno

di gestazione: entro questi termini il progestinico si è rivelato capace di fermare l'evoluzione di una percentuale di gravidanze variabile tra il 64 e l'85%, una percentuale troppo bassa per giustificare un impiego clinico routinario; l'aggiunta di un analogo delle prostaglandine porta la percentuale di gravidanze interrotte a cifre comprese tra il 92 e il 98%, non lontane da quelle riferibili ai metodi tradizionali cruenti.

L'associazione mifepristone-prostaglandine viene utilizzata in molti paesi del mondo, in alternativa all'aborto chirurgico, talora sotto stretto controllo ospedaliero, talora no. Negli Stati Uniti ci sono state oltre mezzo milione di gravidanze interrotte in questo modo e il giudizio complessivo dei medici è sinora positivo. E' vero che esistono effetti collaterali, è vero che ci sono stati incidenti letali (i più frequenti da infezioni dovute a un singolare agente batterico, il *Clostridium Sordellii*), ma l'ultimo *Up To Date* americano (luglio 2009) afferma che non ci sono sostanziali differenze tra le complicazioni da aborto chirurgico e quelle da aborto medico e che in ogni caso la gravidanza fa un numero di vittime 10 volte superiore. E' anche vero che scegliere di abortire utilizzando i farmaci complica non poco la vita di molte donne che debbono prevedere una gestione complessiva dell'aborto più lunga e in certi momenti certamente più fastidiosa, ma per molte ragazze prevalgono i vantaggi legati alla mancanza di anestesia e alla maggior privacy. In Italia sono state sottolineate con molta enfasi le complicazioni più gravi nel tentativo – sinora coronato da successo – di evitare che il farmaco entri nella routine ospedaliera (se ne fa attualmente uso solo in alcuni centri specializzati, costretti ad utilizzare protocolli estremamente complessi): il timore è naturalmente quello di rendere la richiesta di interruzione di gravidanza ancora più facile, un vero insulto alla serietà e alla intelligenza delle donne italiane. Leggo, nella letteratura medica, queste due critiche ai molti e mortificanti interventi: chi scrive è quasi sempre gente che di medicina e di epidemiologia sa pochissimo; ben pochi capiscono quanto sia difficile valutare il significato di eventi quasi casuali in casistiche fatte di grandi numeri.

Ma la critica più energica e ripetuta che parlamentari cattolici e pinzochere laiche fanno all'introduzione del farmaco in Italia riguarda il fatto che la sua utilizzazione non sarebbe compatibile con il dettato della legge 194 che impone il ricovero ospedaliero: nella fattispecie, un ricovero di durata imprecisata (possono passare alcuni giorni prima dell'espulsione del prodotto del concepimento) potrebbe risultare inattuabile e potrebbe essere vanificato dalla richiesta della paziente di essere dimessa sotto la propria responsabilità. In realtà nella legge 194 l'obbligo del ricovero non c'è, anzi: nell'articolo 8 si

parla di “poliambulatori pubblici adeguatamente attrezzati”, e nessun poliambulatorio può eseguire ricoveri ordinari, poiché non ha stanze per la degenza; nell’articolo 10, inoltre, si fa cenno a una “eventuale degenza”, senza tra l’altro specificare se si tratti di degenza in ricovero ordinario o in Day Hospital. Eppure questa fantasia un po’ bislacca ha dato modo ai suddetti parlamentari di aprire una sorta di processo alla pillola nella apposita commissione senatoriale e di cercare di imporre all’AIFA ( l’Agenzia Italiana del Farmaco, che intanto aveva emesso il suo verdetto favorevole e era sul punto di farlo pubblicare sulla Gazzetta Ufficiale) di correggere le sue conclusioni. L’AIFA si è naturalmente rifiutata di farlo, alcuni senatori per dispetto hanno presentato una proposta di legge che prevede di riconoscere dignità di persona e diritti civili al concepito ( a quando il diritto di voto agli spermatozoi?), tutto sembra ancora una volta rinviato e nere nubi si addensano sulla legge 194, ancora una volta fatta oggetto di gravissimi attacchi da parte del Vaticano e dei suoi profeti parlamentari.

Prima o poi le due pillole verranno approvate anche nel nostro paese e l’unico accorgimento necessario sarà quello di consentirne l’uso ai soli centri ospedalieri: chi ha una certa età ricorderà i drammi legati all’utilizzazione, a scopo abortivo, dell’apiolo, una sostanza molto tossica estratta dal prezzemolo e che si poteva trovare in farmacia. D’altra parte qualcosa del genere sta accadendo ancora oggi, molte donne – soprattutto ragazze che arrivano dai paesi dell’Europa dell’Est, si fanno prescrivere prostaglandine accusando finti mal di stomaco e poi ne assumono quantità industriali per abortire, finendo spesso in ospedale per curarsi degli effetti collaterali, qualche volta rimettendoci la pelle. Per quanto ne so, di queste povere donne non interessa niente a nessuno, forse non credono in Dio (a ragione, mi pare).

Insomma, abortire prendendo un paio di farmaci invece di andare in sala operatoria è una scelta, l’importante è che le donne siano informate in modo esauriente dei costi e dei benefici. Di questi farmaci si sa tutto, inutile cercare nelle pieghe della letteratura medica, la medicina è cosa troppo seria per trattarla davvero bene negli ebdomadari femminili. In realtà il vero problema che tutti dovremmo affrontare è quello della prevenzione dell’aborto: se le ragazzotte acide e supponenti che scrivono libri per spiegare a tutti che la pillola abortiva l’ha prodotta il diavolo si dedicassero a fare un po’ di propaganda anticoncezionale, forse (dico forse) si guadagnerebbero il regno dei cieli.

## Scheda

Gli studi sul progesterone hanno appassionato molti ricercatori anche e soprattutto perché sembrava che da questo ormone dipendesse la salvezza di molte gravidanze minacciate dall'aborto; alla fine, si è scoperto che né il progesterone né i progestinici sono utili per curare le minacce d'aborto, mentre i secondi sono fondamentali per l'anticoncezione (tutte le pillole li contengono) e per abortire. Sorprese (sataniche) della ricerca scientifica.

Il mifepristone ha anche altri impieghi: può essere utilizzato per arrestare l'accrescimento dei fibromi dell'utero, come pillola del giorno dopo e come inibitore dei glicocorticoidi; attualmente è in corso una sperimentazione che riguarda il suo possibile impiego nella cura dei meningiomi.

Come pillola del giorno dopo il mifepristone è molto più efficace del levonorgestrel, il farmaco attualmente in commercio. La ragione – recentemente documentata da uno studio sperimentale condotto dal Karolinska Institutet di Stoccolma – è dovuta al fatto che il primo inibisce l'impianto dell'embrione in utero e il secondo no. Il recente documento del Comitato Nazionale per la Bioetica che approva la proposta di una obiezione di coscienza di medici e farmacisti per la pillola del giorno dopo, ha attribuito al levonorgestrel effetti abortigeni del tutto inesistenti: se ne dovrebbe concludere che è molto difficile (improbabile?) essere insieme scienziati seri e buoni cattolici.

I ricercatori che hanno dimostrato l'assenza di effetti abortigeni ed embrionocidi (qualcuno ama dire "occisivi") nella pillola del giorno dopo, quella attualmente in commercio, hanno impiegato, nella loro ricerca, embrioni umani: il loro studio è motivato dal fatto che non sarebbe stato altrimenti possibile convincere i protettori degli embrioni dell'innocenza del levonorgestrel. Mi sembra un grazioso paradosso.

Le nuove cittadine che sono arrivate in Italia dall'Europa dell'Est e che non vogliono ricorrere alle cure ospedaliere per interrompere le gravidanze non desiderate, usano le prostaglandine che comprano in farmacia con regolari ricette mediche (le prostaglandine si usano per curare alcuni disturbi di stomaco). Poiché le informazioni sul dosaggio di questi farmaci sono molto vaghe, un gran numero di donne finisce in ospedale per gli effetti collaterali e di recente si ha notizia di almeno una donna morta. In questo momento è questa la cosa più grave di cui sono a conoscenza che riguarda le interruzioni di

gravidanza (ed è anche evidentemente un reato): non mi consta che le brave persone che si stanno battendo per una moratoria (?) dell'aborto volontario se ne preoccupino.

Molte cose di questa terra ci sgomentano, nessuna come l'uomo.