

## Il mondo visto da Roma

<http://www.zenit.org/it/articles/ellaone-e-ru-486-gemelli-diversi>

### EllaOne e RU 486: gemelli diversi?

**EllaOne, la pillola dei cinque giorni dopo, e RU 486, pillola in uso per aborto chimico entro la 7a settimana di gravidanza, presentano una notevole analogia sia funzionale che strutturale dal punto di vista chimico**



Roma, 18 Gennaio 2015 ([Zenit.org](http://www.zenit.org)) [Anna Fusina](#) | 168 hits

*EllaOne*®, nota come *pillola dei cinque giorni dopo*, è prodotta dalla *Laboratoire Hra Pharma* di Parigi ed è commercializzata in Italia nella confezione da un'unica compressa contenente 30 mg di Ulipristal Acetato (il suo principio attivo).

E' compresa nella categoria farmacoterapeutica: *ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, contraccettivi d'emergenza* (Codice ATC: G03AD02).<sup>1</sup>

Ulipristal Acetato (UPA) è una molecola appartenente alla famiglia dei SPRM (*Selective Progesterone Receptor Modulator*), i Modulatori Selettivi del Recettore Progestinico, la stessa di cui fa parte il Mifepristone (più conosciuto come RU486), molecola in uso per l'aborto chimico entro la 7a settimana di gravidanza.

L'Ulipristal Acetato ed il Mifepristone presentano un notevole analogia sia strutturale, essendo la loro struttura chimica pressoché sovrapponibile, sia funzionale, condividendo anche uno spiccato effetto antiprogestinico.<sup>2</sup>

Com'è noto, l'ormone progesterone è indispensabile per lo sviluppo della gravidanza: prepara l'utero all'annidamento dell'embrione. L'Ulipristal Acetato si lega ai recettori del progesterone e ne impedisce l'azione, interferendo così con l'impianto dell'embrione e svolgendo in tal modo un'azione di tipo intercettivo-abortivo.

Il Prof. *Lucio Romano*, del Dip. di Scienze Ostetrico-Ginecologiche dell'Università di Napoli "Federico II", ricorda come i primi studi su UPA siano stati realizzati confrontando l'azione di quest'ultimo con quella della RU486.<sup>3</sup>

Il Dott. *Bruno Mozzanega*, ricercatore presso la *Clinica Ginecologica e Ostetrica dell'Università di Padova*, sottolinea che sia l'Ulipristal che l'RU486 si sono dimostrati efficaci come contraccettivi di emergenza e che "(...) se ne è proposto l'utilizzo come "contraccettivo" in mono-somministrazione da somministrare due giorni dopo l'ovulazione col fine evidente di impedire l'annidamento (...). Gli effetti uterini delle due molecole sono quindi sovrapponibili e UPA non presenta nemmeno quella inibizione surrenalica che da alcuni si era invocata come possibile concausa delle infezioni letali da *Clostridium Sordelli* osservate a seguito di IVG con Mifepristone."<sup>4</sup>

Il Dott. *Mozzanega* prosegue poi rilevando che, nonostante detto vantaggio, l'UPA non è stato sperimentato in ambito di interruzione di gravidanza, forse con l'intenzione di tenerlo dissociato, anche in termini di immagine, da questo tipo di utilizzazione ed afferma poi che "non si può negare, tuttavia, e anzi va ribadito, che a livello di utero e di procreazione i suoi effetti siano sovrapponibili a quelli della RU486. Se per l'interruzione chimica della gravidanza si utilizzano 200 mg di RU486, è verosimile che lo stesso quantitativo di UPA sia in grado di sopprimere, in eguale modo, l'embrione."<sup>5</sup>

Nel foglietto illustrativo di ellaOne approvato nel gennaio 2012<sup>6</sup> viene riportato che questo contraccettivo orale di emergenza può essere usato entro e non oltre 120 ore (5 giorni) dal rapporto sessuale non protetto da altri metodi contraccettivi o in seguito al fallimento di un metodo contraccettivo per prevenire una gravidanza. E' riportato inoltre che "ellaOne agisce modificando l'attività dell'ormone naturale progesterone" e che "si ritiene che ellaOne agisca bloccando l'ovulazione."<sup>7</sup>

Il "si ritiene" non dà però la certezza riguardo al suo meccanismo d'azione. Nella Sintesi destinata al pubblico su ellaOne® dell'EMA (European Medicines Agency, l'Agenzia europea predisposta all'approvazione dei medicinali)<sup>8</sup>, aggiornata al 15 marzo 2012, si dice che: "Perché inizi la gravidanza

*occorre che si verifichi l'ovulazione (rilascio dell'ovulo) seguita dalla fecondazione dell'ovulo (fusione con uno spermatozoo) e dal suo impianto nell'utero. Il progesterone, un ormone sessuale, svolge un ruolo nel determinare i tempi dell'ovulazione e preparare la pareteuterina ad accogliere l'ovulo fecondato. Il principio attivo di ellaOne, [...] si lega ai recettori ai quali normalmente si lega il progesterone, inibendo così all'ormone di avere effetto. Attraverso la sua azione sui recettori del progesterone, ellaOne impedisce le gravidanze principalmente mediante la prevenzione o il ritardo dell'ovulazione.”<sup>9</sup>*

Anche la S.I.C. (Società Italiana della Contraccezione) e la SMIC (Società Medica Italiana per la Contraccezione) nel documento “Ulipristal Acetato – Un nuovo farmaco per la contraccezione d'emergenza: aspetti clinici, medico-legali e percorsi di utilizzo”<sup>10</sup> riportano che il meccanismo d'azione primario dell'UPA come contraccettivo d'emergenza consiste nel ritardare o inibire l'ovulazione. Si può notare come si indichi l'azione del farmaco come “principalmente” o “primariamente” dovuta all'azione sull'ovulazione, non evidenziandone anche quella di impedimento dell'annidamento dell'ovulo fecondato sull'endometrio.

L'EMA, nel *CHMP Assessment Report for Ellaone*<sup>11</sup> del 2009 riporta i possibili differenti meccanismi d'azione del farmaco:

“ - Ability to block, disrupt or delay ovulation

- Ability to block or delay ovulation even after the onset of the LH surge

- Ability to delay maturation of the endometrium likely resulting in prevention of implantation”<sup>12</sup>:

*“capacità di bloccare, interrompere o ritardare l'ovulazione; capacità di bloccare o ritardare l'ovulazione anche dopo l'inizio del picco di LH; capacità di ritardare la maturazione dell'endometrio il cui probabile risultato è la prevenzione dell'impianto.”*

Nella documentazione EMA relativa ad ellaOne si afferma che: “Dati farmacodinamici mostrano che anche se assunto immediatamente prima dell'ovulazione, in alcune donne ulipristal acetato è in grado di posticipare la rottura follicolare.”<sup>13</sup>

Il Dottor Bruno Mozzanega del Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana dell'Università di Padova rileva come l'affermazione “immediatamente prima dell'ovulazione” sia mutuata dallo studio di Vivian Brache, la quale, nel titolo del suo articolo<sup>14</sup>, nell'abstract e nelle conclusioni (le prime parti che si rilevano a colpo d'occhio), utilizza questa espressione, salvo poi contraddirsi nei risultati da lei riportati.<sup>15</sup>

Nel suo articolo “Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture” la ricercatrice afferma infatti che “when UPA was given at the time of the LH peak, the time elapsed to rupture was similar to placebo (1.54+0.52 versus 1.31+0.48)”<sup>16</sup> e cioè che, come sottolineato dal Dottor Mozzanega, 1-2 giorni prima dell'ovulazione, i giorni più fertili del ciclo mestruale, ellaOne non è in grado di inibire o posticipare l'ovulazione: le donne trattate con UPA e con placebo ovulano tutte al momento previsto, circa due giorni dopo avere assunto il trattamento.<sup>17</sup>

Il *CHMP Assessment Report for Ellaone* asserisce che: “Treatment of cell cultures significantly inhibited estrogen and progesterone stimulated proliferation of endometrial stromal cells”<sup>18</sup>: “su colture di cellule, ulipristal acetato inibisce in maniera evidente la proliferazione delle cellule stromali dell'endometrio stimolata da progesterone ed estrogeni”.

Si afferma pure che “since progesterone is critical for implantation, it was thought that may have promise as a contraceptive agent”<sup>19</sup>: “poiché il progesterone è critico per l'impianto, si è pensato che ulipristal acetato potesse essere promettente come agente contraccettivo”.

La conclusione è che: “The primary mechanism of action is thought to be inhibition or delay of ovulation, but alterations to the endometrium may also contribute to the efficacy of the product, as sufficiently documented”<sup>20</sup>: “il principale meccanismo d'azione del farmaco si pensa sia l'inibizione o il ritardo dell'ovulazione, ma alterazioni dell'endometrio possono anche contribuire all'efficacia del prodotto, come sufficientemente documentato”.

Nell'assessment di EMA viene inoltre evidenziato che deve essere effettuato un test di gravidanza prima di assumere il farmaco allorchè non si possa escludere una gravidanza in atto e che la ditta produttrice deve predisporre azioni atte a prevenirne l'uso scorretto (a scopo abortivo). Viene consigliato anche di implementare un registro delle prescrizioni, ma non prima di uno o due anni dalla commercializzazione del prodotto.<sup>21</sup>

Il Dott. Bruno Mozzanega e il Dott. Erich Cosmi, del Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana dell'Università di Padova, in un articolo apparso sull'*Italian Journal of Obstetrics and Gynaecologists* nel 2011<sup>22</sup>, rilevano che, nonostante l'azienda produttrice sostenga che Ulipristal somministrato nel periodo fertile del ciclo (nei quattro-cinque giorni che precedono l'ovulazione) riesce a posticipare l'ovulazione stessa e dunque ad impedire l'incontro di uovo e spermatozoo, attribuire esclusivamente questo effetto a detto farmaco sia quantomeno impreciso. Dopo aver premesso che il concepimento può avvenire soltanto se il rapporto sessuale si è verificato nei quattro - cinque giorni fertili

pre-ovulatori, durante i quali il muco cervicale consente agli spermatozoi di risalire all'interno dei genitali femminili, e che il concepimento di norma avviene entro 24 ore dalla liberazione dell'uovo, spiegano che: *"nei giorni fertili si verificano, a livello della ghiandola ipofisi, i fenomeni che preparano e determinano l'ovulazione, nell'ordine: un progressivo aumento nel rilascio dell'ormone LH che culmina, dopo 48 ore, nel picco dell'LH che a sua volta, nel giro di ulteriori 24-48 ore, esita nella liberazione dell'uovo<sup>23</sup> ed affermano che, se si visualizzano detti fenomeni su un grafico rappresentante i 4-5 giorni fertili del ciclo mestruale, si può comprendere come il periodo precedente il rialzo dell'LH si possa identificare con l'inizio del periodo fertile, quello in cui si verifica l'aumento dell'LH (48 ore) coincide verosimilmente con il secondo e terzo giorno fertile del ciclo, mentre gli ultimi giorni fertili, quelli immediatamente pre-ovulatori, sono verosimilmente i giorni successivi (24-48 ore dopo il picco dell'LH). Nell'articolo si afferma poi che:*

*"(...) vi è un unico studio che valuta l'efficacia di ulipristal (un'unica dose di 30 mg per os) sulla ovulazione, quando viene somministrato nel periodo fertile del ciclo (...). Il numero di donne studiate è esiguo: 34; esse vengono suddivise in tre gruppi a seconda che ricevano il farmaco prima che l'LH inizi ad aumentare, oppure durante la fase di incremento dell'LH, o ancora dopo il picco dell'LH."<sup>24</sup> e si rileva che da questo studio l'ovulazione risulta ritardata soltanto nelle otto donne trattate all'inizio del periodo fertile, cioè prima che inizi l'aumento dell'LH. Se invece il farmaco viene assunto quando l'LH ha già cominciato a salire, l'ovulazione è ritardata soltanto in 11 donne su 14. Nelle pazienti trattate quando il picco dell'LH si è già verificato, l'ovulazione viene ritardata solo in una donna su 12.<sup>25</sup>*

I due autori dell'articolo rilevano quindi che: *"E' per lo meno inesatto affermare che ellaOne assunta nel periodo fertile del ciclo, e cioè prima della ovulazione, agisca con un meccanismo anti-ovulatorio. Anche dando per scontato che un gruppo di 8 donne sia un numero adeguato e sufficiente alla statistica e consenta deduzioni universalmente valide, solo il trattamento all'inizio del periodo fertile sembra realmente ritardare l'ovulazione. In questo caso, però, un rapporto risalente da 1 a 5 giorni prima sarebbe avvenuto in un periodo del ciclo verosimilmente non ancora fertile e quindi il farmaco verrebbe assunto inutilmente. Quando invece ulipristal viene assunto nei successivi giorni fertili, i tre o quattro giorni che precedono l'ovulazione, la maggioranza delle donne ovula regolarmente ed evidentemente può concepire; l'endometrio, invece, risulterà gravemente compromesso e sarà del tutto inadeguato all'impianto. Infatti, l'assunzione di una sola dose del farmaco altera profondamente la recettività del tessuto, sia che essa avvenga a metà della fase follicolare (...) (prima ancora che inizi il rialzo dell'LH), sia che essa avvenga esattamente a metà ciclo nel giorno dell'ovulazione o in quello immediatamente successivo (...) sia che essa avvenga infine a metà della fase luteale (...) (proprio nei giorni in cui l'embrione dovrebbe impiantarsi).<sup>26</sup>*

Nell'articolo citato si evidenzia inoltre che: *"L'effetto inibitorio sulla maturazione dell'endometrio è diretto; è legato alla inibizione dei recettori tissutali per il progesterone (esattamente lo stesso meccanismo con cui agisce la RU486) e si verifica anche con i dosaggi più bassi di ulipristal (1 mg e 10 mg). L'effetto inibitorio sull'endometrio, infine, non risulta correlato a variazioni nei livelli degli ormoni del ciclo mestruale, che si osservano soltanto con dosaggi di farmaco più elevati."<sup>27</sup>*

Il risultato è che le donne che assumono il farmaco dopo un rapporto sessuale avvenuto nel periodo fertile del ciclo mestruale per la maggior parte ovulano e possono concepire, ma l'endometrio è irrimediabilmente compromesso, indipendentemente dal momento in cui il farmaco venga assunto.

I due ricercatori fanno notare come si presenti e si reclamizzi ellaOne, *"la pillola dei cinque giorni dopo"*, come prodotto totalmente efficace anche se assunta cinque giorni dopo il rapporto sessuale avvenuto nel periodo fertile del ciclo mestruale e osservano che: *"Se immaginiamo un rapporto il giorno prima dell'ovulazione, con il concepimento entro le successive 24 ore (e quindi 48 ore dopo quel rapporto sessuale), come potrà invocarsi un'azione anti-ovulatoria e anti-concezionale per un farmaco assunto fino a cinque giorni da quel rapporto, e quindi tre giorni dopo il concepimento stesso? Si avrà esclusivamente un'azione anti-annidamento."<sup>28</sup>*

Fonte: <http://vitanascente.blogspot.it/>

\*

#### NOTE

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001027/WC500023670.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf)

<sup>2</sup> Cfr.: Società Medico-Scientifica Interdisciplinare PROMED Galileo, *Ulipristal acetato (CDB 2914) Meccanismo d'azione: aspetti scientifici, deontologici ed etici - Relazione tecnico-scientifica*, cit. e Bruno Mozzanega, *Mifepristone e Ulipristal Acetato: gemelli diversi?* in *Newsletter* nr. 55 di *Scienza & Vita*, marzo 2012, p. 15-16.

<sup>3</sup> Lucio Romano (a cura di), *Pillola dei 5 giorni dopo: "solo" un contraccettivo?*, *bioFILES* n 6, Associazione *Scienza & Vita*, 17 giugno 2011

<sup>4</sup> Bruno Mozzanega, *Mifepristone e Ulipristal Acetato: gemelli diversi?*, cit., p. 15-16

5 Bruno Mozzanega, *Mifepristone e Ulipristal Acetato: gemelli diversi?*, cit., p.15-16

6 [www.ellaoneonline.it/foglietto-illustratico-ellaone.html#1](http://www.ellaoneonline.it/foglietto-illustratico-ellaone.html#1)

7 [www.ellaoneonline.it/foglietto-illustratico-ellaone.html#1](http://www.ellaoneonline.it/foglietto-illustratico-ellaone.html#1)

8 [www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001027/WC500023671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/001027/WC500023671.pdf)

9 [www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/001027/WC500023671.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/001027/WC500023671.pdf)

10 S.I.C. – S.M.I.C., *Ulipristal Acetato - Un nuovo farmaco per la contraccezione d'emergenza: aspetti clinici, medico-legali e percorsi di utilizzo*, p.1

11 EMA, *CHMP Assessment Report for Ellaone*, in [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf)

12 EMA, *CHMP Assessment Report for Ellaone*, p. 9 in [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf)

13 [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001027/WC500023670.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf)

14 Vivian Brache et al., “*Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture*”. *Human Reproduction* 2010, pp. 2256-2263

15 Intervento del Dottor Bruno Mozzanega alla *Conferenza-stampa sulla commercializzazione di ellaOne- la cosiddetta pillola del quinto giorno dopo* al Senato della Repubblica il 12 aprile 2012 in <http://www-2.radioradicale.it/scheda/350181/conferenza-stampa-sulla-commercializzazione-di-ellaone-la-cosiddetta-pillola-del-quinto-giorno-dopo>

16 Vivian Brache et al., “*Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture*”, cit., p. 2259

17 <http://www-2.radioradicale.it/scheda/350181/conferenza-stampa-sulla-commercializzazione-di-ellaone-la-cosiddetta-pillola-del-quinto-giorno-dopo>

18 EMA, *CHMP Assessment Report for Ellaone*, p. 11 in [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf)

19 EMA, *CHMP Assessment Report for Ellaone*, p. 22 in [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf)

20 EMA, *CHMP Assessment Report for Ellaone*, p. 23 in [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf)

21 EMA, *CHMP Assessment Report for Ellaone*, p. 45-46 in [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001027/WC500023673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf)

22 B. Mozzanega, E.Cosmi, *Considerazioni su ellaOne (ulipristal acetato)* in *Italian Journal of Obstetrics and Gynaecologists*, N. 2/3, 2011, pp. 107-112 Cfr. anche B. Mozzanega, *Why not?* in *Ginecorama*, n. 6, Dic. 2011, pp.15-16

23 B. Mozzanega, E.Cosmi, *Considerazioni su ellaOne (ulipristal acetato)* in *Italian Journal of Obstetrics and Gynaecologists*, N. 2/3, 2011, pp. 107-112

24 B. Mozzanega, E.Cosmi, cit., pp. 107-112

25 Cfr.: Vivian Brache et al., “*Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture*”. *Human Reproduction* 2010, pp. 2256-2263

26 B. Mozzanega, E.Cosmi, cit, pp. 107-112

27 B. Mozzanega, E.Cosmi, cit, pp. 107-112

28 B. Mozzanega, E.Cosmi, cit, pp. 107-112

(18 Gennaio 2015) © Innovative Media Inc.