

Considerazioni su ellaOne® (ulipristal acetato)

B. Mozzanega, E. Cosmi

Università degli Studi di Padova

Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana

SOMMARIO

Considerazioni su ellaOne® (ulipristal acetato).

In questo articolo viene valutato il meccanismo d'azione di ulipristal acetato (ellaOne®) e la sua compatibilità con le leggi vigenti, poste in modo esplicito a tutela della salute della madre e del prodotto del concepimento.

Ulipristal, un anti-progestinico, si è dimostrato costantemente efficace nell'inibire la maturazione endometriale, in qualunque momento del ciclo venisse assunto.

L'azione anti-ovulatoria, invece, sembra manifestarsi regolarmente soltanto quando ulipristal acetato viene assunto prima che i livelli di LH inizino a salire e cioè solo all'inizio del periodo fertile. Dopo che l'LH ha iniziato ad aumentare, l'effetto anti-ovulatorio non è più costante, fino a essere assente dopo il picco di LH negli ultimi giorni fertili pre-ovulatori.

In caso di rapporto non protetto nel periodo fertile del ciclo e di successiva assunzione di ulipristal acetato (ellaOne®), l'ovulazione avrà quindi prevalentemente luogo e potrà seguirne il concepimento. L'endometrio, tuttavia, non consentirà l'annidamento dell'embrione. Ne segue che il meccanismo d'azione di ulipristal è prevalentemente post-concezionale, non compatibile con le nostre leggi e con i principi che le fondano.

Nel seguito dell'articolo viene segnalato l'importante incremento nel numero degli aborti spontanei riportato dalle indagini ISTAT degli ultimi due decenni e ci si chiede in che misura esso possa essere indicatore di un incremento nel ricorso all'aborto clandestino "farmacologico".

Da ultimo una riflessione sulla correttezza delle informazioni erogate dalle Società Scientifiche anche più rappresentative e sulla necessità che i contenuti degli *Statements* rispecchino rigorosamente la verità scientifica soprattutto quando trattano temi a elevato contenuto etico.

Parole chiave: ulipristal, levonorgestrel, misoprostolo, contraccezione d'emergenza, aborto.

ABSTRACT

Considerations on ellaOne® (Ulipristal Acetate).

In this paper we discuss on the mechanism of action of ellaOne® (Ulipristal Acetate) and on its compatibility with our Laws in force, which are set unequivocally in protection of the health of the woman and of the product of conception.

Ulipristal, an anti-progestagen, proved to be constantly effective in inhibiting endometrial maturation, in whichever time of the cycle were it taken.

On the contrary, its anti-ovulatory effect appeared to be constant only when it was taken before LH levels started to rise, that is only at the beginning of the fertile period. After LH started to increase, its anti-ovulatory effect was no longer constant, and it was absent after LH peak, that is in the last pre-ovulatory fertile days.

In case of unprotected intercourse in the fertile period of the cycle and subsequent ingestion of ellaOne®, ovulation will prevalently take place and conception can follow. The endometrium, however, will not allow the embryo nidation. Consequently, Ulipristal mechanism of action will be prevalently post-conceptual, incompatible with our Laws and with the principles on which they are based.

In the last part of the paper, we point out the alarming increase in the incidence of spontaneous abortions reported by ISTAT in the last two decades and reflect whether, and to what extent, it might indirectly suggest an increase in the rate of illegal "pharmacological" abortions.

At last, some considerations on the correctness of the informations delivered by the Scientific Societies even most representative and on the need that the Statements be quite faithful to scientific results, mainly when they deal with topics of high ethical relevance.

Key words: ulipristal, levonorgestrel, misoprostol, emergency contraception, abortion.

INTRODUZIONE

A settembre l'AIFA si esprimerà in relazione alla immissione in commercio di ellaOne® quale "contraccettivo di emergenza". Ai fini di questa decisione e delle successive eventuali scelte deontologiche di ciascun medico, riteniamo che sia necessario valutare con la maggiore precisione possibile quale sia il suo effettivo meccanismo d'azione – che appare essere, almeno prevalentemente, post-concezionale – e domandarsi se esso sia compatibile o meno con un quadro legislativo posto a tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento. Riteniamo anche che sia doveroso domandarsi se la disponibilità di un prodotto chimico di questo tipo sia utile in un quadro ambientale in cui il prevenire è divenuto prioritario in tutti i temi che riguardano la salute e sembra essere invece, nel caso della procreazione, sistematicamente omesso se non del tutto ignorato.

IL QUADRO LEGISLATIVO

la Legge che delinea il significato della procreazione responsabile, della quale la contraccettione non può che porsi come semplice strumento, è la n. 405 del 1975 che istituisce i Consulenti Familiari: nel suo articolo 1 essa pone come obiettivo della procreazione responsabile la "tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento". Il concepito è indiscutibilmente l'individuo che origina dall'incontro dell'uovo e dello spermatozoo.

La Legge n. 40 del 2004, che disciplina la procreazione medicalmente assistita, assicura esplicitamente i diritti di tutti i soggetti coinvolti, compreso il concepito che viene posto sullo stesso piano degli altri soggetti e al centro della normativa. Questa tutela è stata ribadita nei vari interventi della Corte Costituzionale.

Del resto la Legge n. 194 del 1978 sulla tutela sociale della maternità e sull'interruzione volontaria della gravidanza pone come principio fondamentale, nell'articolo 1, la tutela della vita umana dal suo inizio. La Legge n. 194 del 1978 riconosce alla madre che si trovi in grave conflitto la possibilità di scegliere fra la propria vita o la propria salute e la vita del figlio, come una sorta di bilanciamento fra due valori ugualmente importanti, lasciando

la decisione ultima alla donna. Ma questa facoltà (ed è l'unica eccezione nel contesto sopra descritto) viene consentita a condizioni precise:

- a gravidanza diagnosticata ed in evoluzione (la diagnosi è successiva all'impianto);
- attraverso una procedura finalizzata ad evitare l'aborto, che aiuti la donna a superarne le cause.

È l'unica ipotesi ammessa, e la legge prevede tutta una serie di compiti affidati ad enti, istituzioni e alla società stessa affinché l'aborto possa limitarsi a dolorose eccezioni e si sviluppi una cultura di rispetto della vita sin dal suo inizio.

E dunque neppure la L. 194/78 consente di eliminare il concepito prima che si annidi. Anzi, la L. 194/78 affida ai consultori, ad enti e Regioni il compito di informare, promuovere e sostenere la procreazione responsabile.

Va da sé che le nostre leggi e i nostri principi escludono esplicitamente che i metodi post-concezionali possano essere strumenti della procreazione responsabile.

IL MECCANISMO D'AZIONE DI ULIPRISTAL ACETATO

Si sostiene che ulipristal somministrato nel periodo fertile del ciclo, e quindi nei 4-5 giorni che precedono l'ovulazione, abbia la capacità di posticipare l'ovulazione stessa e quindi impedisca l'incontro di uovo e spermatozoo.

Va premesso che il concepimento può avvenire soltanto se il coito si è verificato nei 4-5 giorni fertili pre-ovulatori, durante i quali le caratteristiche del muco cervicale consentono agli spermatozoi di entrare nei genitali femminili, e che il concepimento di norma avviene entro 24 ore dalla liberazione dell'uovo.

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 stesso dell'LH che a sua volta, nel giro di ulteriori 24-48 ore, esita nella liberazione dell'uovo (1).

Se visualizziamo questi eventi su di un grafico che rappresenti i 4-5 giorni fertili del ciclo mestruale, ci rendiamo conto del fatto

che il periodo che precede il rialzo dell'LH si identifica con l'inizio del periodo fertile, quello durante il quale l'LH aumenta (48 ore) coincide verosimilmente con il secondo e terzo giorno fertile del ciclo, mentre i giorni successivi (24-48 ore dopo il picco dell'LH) sono verosimilmente gli ultimi giorni fertili, quelli immediatamente pre-ovulatori.

Ciò premesso, 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 (2). 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.

L'ovulazione risulta ritardata soltanto nelle 8 donne trattate prima che inizi l'aumento dell'LH e cioè all'inizio del periodo fertile. Se l'LH ha già iniziato a crescere, l'ovulazione è ritardata in 11 donne su 14. Nelle pazienti in cui il picco dell'LH è già avvenuto, l'ovulazione è ritardata in una sola donna su 12.

Va da sé che è per lo meno inesatto affermare che ellaOne® assunta nel periodo fertile del ciclo, e cioè prima della ovulazione, agisca con 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 (3) (prima ancora che inizi il rialzo dell'LH), sia che essa avvenga esattamente a metà ciclo

nel giorno stesso dell'ovulazione o in quello immediatamente successivo (4), sia che essa avvenga infine a metà della fase luteale (5) (proprio nei giorni in cui l'embrione dovrebbe impiantarsi).

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.

In conclusione, le donne che assumono il farmaco dopo un rapporto sessuale avvenuto nel periodo fertile del ciclo mestruale prevalentemente ovulano e possono concepire. L'endometrio, però, è irrimediabilmente compromesso, indipendentemente dal momento in cui il farmaco venga assunto.

D'altra parte, la grande e reclamizzata novità di ellaOne®, presentata come "la pillola dei cinque giorni dopo", è proprio quella di essere totalmente efficace anche se presa cinque giorni dopo il rapporto sessuale avvenuto nel periodo fertile del ciclo. Se immaginiamo un rapporto sessuale avvenuto 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? Si avrà esclusivamente un'azione anti-annidamento. Ma questo effetto non è compatibile, come sopra si è detto, con i principi fondamentali su cui si fondano le nostre leggi e la nostra stessa Costituzione.

IL CONTESTO AMBIENTALE

I dati che emergono dalle relazioni ISTAT del 2005, del 2008 e del 2010 (6) segnalano un tasso di IVG (Interruzione Volontaria di Gravidanza) in costante riduzione, ma un costante incremento della abortività spontanea.

In particolare, rispetto al 1988 (ma anche al 1993), anno in cui gli aborti spontanei erano 55.000, essi sono aumentati di 11.000 unità all'anno nel 2001 (+20%) (relazione ISTAT del

2005), di 17.000 all'anno nel 2005 (+30%) (relazione ISTAT del 2008) e di 22.000 unità all'anno nel 2007 (+37%) (relazione ISTAT del 2010). ISTAT 2010 segnala un incremento estremamente elevato nell'abortività spontanea delle donne oltre i 35 anni di età e soprattutto nella fascia d'età fra i 40 e i 44 anni (gli aborti spontanei sono oltre 33.000 nella decade 35-44 anni). È però a carico delle giovanissime che si registrano gli incrementi massimi: +67% (ISTAT 2005) e +80% (ISTAT 2010). Va ricordato, a questo proposito, come le *teen-agers* siano le maggiori consumatrici di Norlevo®, la "pillola del giorno dopo" a base di levonorgestrel (il 55% delle 360.000 confezioni annue), e come esse tendano ad agire non in un'ottica di prevenzione, ma al contrario in un'ottica di emergenza.

È drammatico l'incremento dai 66.000 casi del 2001 ai 77.000 del 2007, in un periodo di soli sei anni e in assenza di qualunque modificazione significativa sia nella popolazione sia nelle sue abitudini. È un incremento non giustificato che deve far riflettere.

Non ci dilunghiamo sulla disponibilità del Cytotec® (misoprostolo) nelle Farmacie e sul suo possibile utilizzo a fini abortivi nella clandestinità. Segnaliamo un contributo del 2008 (7). Esiste certamente una rete di operatori sanitari italiani in grado di assistere le donne nella clandestinità e Silvio Viale ne ha illustrato i modi (http://www.lucacoscioni.it/cytotec_legittima_difesa) in termini minuziosi, lamentando le restrizioni (minime peraltro) alle quali è stata sottoposta la sua prescrizione (8). Il farmaco, se utilizzato fra la sesta e la settima settimana di gravidanza, ha un'efficacia abortiva intorno al 95%. Se anche solo la metà degli aborti spontanei in più, cioè 10.000 sui 22.000, rappresentasse quel 5% di aborti clandestini farmacologici che non vanno a buon fine e richiedono il completamento in ospedale, otterremmo numeri impressionanti.

In questo contesto l'immissione di un prodotto come ulipristal, che condivide le proprietà anti-progestiniche della RU486, non farebbe altro che allargare la disponibilità di sostanze capaci di determinare l'aborto anche dopo la positivizzazione del test di gravidanza.

Non può infine sfuggire che, una volta re-

so disponibile, ellaOne® potrà essere acquistato e conservato dalla donna e venire utilizzato solamente in caso di gravidanza accertata. La richiesta alla donna di un test di gravidanza negativo appare quindi illusoria, se non addirittura ingenua. Né sfugge, tuttavia, che ellaOne® è acquistabile in rete (<http://www.121doc.it/ellaone.html>) così come la stessa RU486 (http://www.lastampa.it/_web/CMSTP/tmplrubriche/giornalisti/grubrica.asp?ID_blog=124&ID_articolo=883&ID_sezione=274).

LA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA E IL LEVONORGESTREL

Da ultimo due parole sulla contraccezione d'emergenza con levonorgestrel (Norlevo® o Levonelle®) e sulle modalità attraverso le quali le Società Scientifiche più rappresentative divulgano l'informazione circa il suo meccanismo d'azione, attraverso posizioni ufficiali che inevitabilmente vengono recepite come *Verità*.

La Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO), in una sua Posizione Ufficiale (9) del 2011 che conferma i contenuti già espressi nel 2008, sostiene che il meccanismo d'azione principale del levonorgestrel è quello di impedire o ritardare l'ovulazione.

Studi recenti (2, 10-12) invece iniziano a evidenziare, in contrasto con quanto finora preteso e riportato ufficialmente nella Posizione (9) della FIGO, che il Norlevo® non è in grado di interferire con l'ovulazione, se non quando venga somministrato prima che i livelli dell'LH inizino a salire, e cioè soltanto all'inizio del periodo fertile.

Questo dato rimanda anche il meccanismo d'azione del Norlevo® a effetti prevalentemente post-concezionali e anti-annidamento, anche quando venga assunto prima dell'ovulazione.

È evidente la necessità di rivalutare con cura anche questi dati scientifici, al fine di poter discernere se l'uso del levonorgestrel sia realmente compatibile con la tutela della vita umana dal suo inizio, come ribadito e preteso nella legislazione vigente.

Concludiamo con una nota che può indurre a riflettere: la ESC (*European Society*

for Contraception and Reproductive Health), nella pagina web di cui riporto l'immagine nella Figura 1 (<http://www.esrh.eu/about-esc/news/how-do-levonorgestrel>), ringrazia esplicitamente i quattro estensori dello *Statement* (9) "per la loro incredibile attenzione ai dettagli e per la costante preoccupazione di essere sicuri che questo *Statement* fosse accurato e riflettesse pienamente gli studi più recenti".

La prima a essere ringraziata è Vivian Brache, la prima Autrice dello studio del 2010 già citato (2), in cui conclude (terz'ultimo paragrafo della discussione) che "dall'analisi combinata di diversi studi, il levonorgestrel somministrato nel periodo fertile avanzato inibisce l'ovulazione soltanto in 7 donne su 48, e cioè nel 14,6%

dei casi". Basandosi sui medesimi dati bibliografici, la stessa Brache, insieme agli altri esperti della FIGO, sosterrà invece esattamente il contrario nello *Statement* del 2011 (9) in cui si afferma, in modo ufficiale e definitivo come in una sentenza inappellabile, che "il meccanismo d'azione principale del levonorgestrel è quello di impedire o ritardare l'ovulazione".

Questo *Statement* apparirà come la verità ufficiale condivisa unanimemente da tutto il mondo della ginecologia internazionale.

In base ad essa i medici effettueranno le proprie scelte etiche e professionali. A essa gli Stati e i Governi faranno riferimento quando si troveranno a legiferare su questi temi vitali.



Figura 1. Dal sito: <http://www.esrh.eu/about-esc/news/how-do-levonorgestrel>. Descrizione nel testo.

BIBLIOGRAFIA

1. Behre HM, Kuhlage J, Gassner C, Sonntag B, Schem C, Schneider HP, Nieschlag E. Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements. *Hum Reprod* 2000;15:2478-82.
2. 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;25:2256-2263.
3. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Wei Q, Merino M, Lee YJ, Nieman LK. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogesterone, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000;15:1092-1099.
4. Stratton P, Levens ED, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, Nieman LK. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 2010;93:2035-2041.
5. Passaro D, Piquion J, Mullen N, Sutherland D, Zhai S, Figg WD, Blye R, Nieman LK. Luteal phase dose±response relationships of the antiprogesterone CDB-2914 in normally cycling women. *Hum Reprod* 2003;18:1820-1827.
6. ISTAT 2010, Capitolo 3:7-9.
7. Mozzanega B. La diffusione del Cytotec pone tanti inquietanti interrogativi: "l'altro" aborto clandestino quello con le compresse antiulcera. *Newsletter di Scienza & Vita* 2008 n° 18. http://www.scienzaevita.org/newsletter_arretrati.php?id_news=367&arg=7.
8. http://www.lucacoscioni.it/cytotec_legittima_difesa.
9. <http://www.eschr.eu/sites/eschr.eu/files/attachments/maofinal2011eng.pdf>.
10. Durand M, Koistinenc R, Chirinoso M, Rodriguez JL, Zambrano E, Seppälä M, Larrea F. Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodeclin in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception. *Contraception* 2010;82:526-533.
11. Mozzanega B, Cosmi E. Come agisce il levonorgestrel nel prevenire la gravidanza quando viene usato come contraccettivo d'emergenza (LNG ECPs)? Considerazioni sullo statement congiunto di ICEC e FIGO. Atti 86° Congresso Nazionale SIGO, Milano 14-17 Novembre 2010. http://sigo.kmstudio.it/usr_files/pdf/relezioni/Mozzanega_b.pdf.
12. Mozzanega B, Cosmi E. How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some considerations. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:439-442. Epub 2010 Jul 29.