

La commercializzazione della pillola post-coitale ellaOne alla luce delle nuove evidenze sul potenziale effetto abortivo dell'Ulipristal Acetato

Alberto Virgolino, Angelo Francesco Filardo, Giuseppe Noia, Filippo M. Boscia, Benedetto Rocchi

L'azione dell'Ulipristal Acetato somministrato come pillola post-coitale

L'Ulipristal Acetato (UPA) è il principio attivo di ellaOne, venduto in farmacia come farmaco contraccettivo post-coitale e conosciuto come «pillola dei 5 giorni dopo». L'UPA è una molecola tecnicamente definita come «modulatore selettivo dei recettori del progesterone» (MSRP), la stessa categoria di farmaco che comprende il mifepristone, il principio attivo della pillola abortiva RU486, e condivide con questa sostanza la stessa azione antagonista del progesterone, andando ad occupare selettivamente, per un'alta affinità, tutti i recettori presenti nell'organismo femminile.

Le principali proprietà dell'UPA sono dunque fondate su questo principio: occupare i recettori RP per generare effetti a diversi livelli:

- 1) **Ovaio:** inibizione o posticipo dell'ovulazione per l'effetto agonista sui recettori del progesterone. Il farmaco riduce la secrezione e blocca il picco del LH (asse ipotalamo-ipofisi). È possibile che venga inibita l'ovulazione per l'effetto diretto sull'ovaio. [Nallasamy et al, 2013]
- 2) **Tuba:** blocco dei recettori del progesterone nella tuba, che porta ad un'alterazione della motilità tubarica e della funzione secretoria (disincronizzazione di questi processi), traducendosi in un troppo rapido trasporto dell'embrione verso l'utero e in una modifica della composizione della secrezione della tuba.
- 3) **Endometrio:** inibizione dei processi di preparazione per l'annidamento dell'embrione. Il blocco dei recettori PR ritarda o impedisce la sincronizzazione endometriale (fasi scombinata) impedendo la maturazione, cioè la trasformazione secretiva dell'endometrio. Questa azione ostacola o sopprime l'annidamento.

Evidenze empiriche mostrano che i farmaci MSRP non sono inibitori efficaci della secrezione di LH; quindi «non sono utili come contraccettivo». Anche gli autori che hanno studiato gli effetti anti-ovulatori dell'UPA hanno riportato percentuali di inibizione ovulatoria variabili in base alla fase del ciclo, con un'efficacia del 79% nella fase ascendente della secrezione di LH e del 68% nel momento del picco dello stesso ormone. Si possono dunque verificare «fughe di ovulazioni» nonostante l'assunzione del farmaco, con possibili conseguenti fecondazioni [Brahe, 2010; Stratton, 2010] non seguite dall'impianto in utero dell'ovocita fecondato per l'effetto inibitorio dell'annidamento.

Più dell'effetto inibitorio dell'ovulazione, infatti, l'azione dell'UPA è efficace sull'endometrio del quale viene ritardata la maturazione. Ciò è dimostrato dai seguenti effetti: 1) insufficiente sviluppo della decidua, 2)

insufficiente secrezione della mucosa endometriale, 3) ricomparsa delle contrazioni spontanee dell'utero [Miech, 2011]. «Indipendentemente dalla dose, lo sviluppo dell'endometrio secretorio è inibito durante la fase luteale. Il valore soglia per osservare le modificazioni morfologiche dell'endometrio sembra essere inferiore a quello necessario per l'inibizione dell'ovulazione» [Rabe et al., 2009]. Le alterazioni dell'endometrio sono state registrate anche per dosaggi di 10 mg di Ulipristal acetato (un terzo della dose contenuta nella pillola EllaOne).

È stato anche ipotizzato un effetto immunofarmacologico dell'UPA, avendo rilevato a livello istologico reazioni di rigetto immunitario delle cellule trofoblastiche della blastocisti, tra 5-10 giorni dopo la fecondazione. Questo effetto tossico, mortale, diretto sull'embrione è stato documentato negli animali da esperimento [Kaule, 2010].

Il meccanismo d'azione dell'UPA quindi, è solo parzialmente anti-ovulatorio, cioè contraccettivo in senso proprio: lo è in misura molto dipendente dalla fase preovulatoria del ciclo durante la quale viene assunto. Anche la possibilità di ritardare di 5 giorni l'ovulazione, inoltre, non esclude la possibilità che gli spermatozoi, lasciati nelle vie genitali anche 5-7 giorni prima dell'ovulazione ritardata, possano ugualmente fecondare l'ovocita «sfuggito» nella tuba.

Ci sono dunque molteplici indici farmacocinetici e farmacodinamici di un'azione inibitoria dell'annidamento (oltre all'inibizione dell'ovulazione). Lo stesso produttore e fornitore di ella negli Stati Uniti (il farmaco equivalente a ellaOne® in Europa), Watson-Pharma, conferma i meccanismi inibitori dell'annidamento a livello endometriale. [Watson-Pharma, 2011]. La documentazione allegata all'autorizzazione del farmaco negli USA conferma la «perdita pre-impianto» (per inibizione dell'annidamento) di embrioni negli esperimenti su animali [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s000lbl.pdf].

Uso dell'UPA 60 mg per l'aborto chimico o farmacologico.

La possibilità di un effetto abortivo precoce dell'UPA è stata confermata da un recente studio [Winkoff et al., 2025] volto a verificare la possibilità di usare l'UPA come farmaco per indurre l'aborto. Lo studio ha dimostrato l'efficacia abortiva dell'UPA assunto ad un dosaggio doppio (60 mg) rispetto a quello della pillola ellaOne, e successiva assunzione di misoprostolo (800 mg). Il 97% di 133 donne nei primi 63 giorni (9^a settimana) di gravidanza hanno così ottenuto l'aborto volontario con effetti collaterali giudicati non severi; 4 di loro (il 3%) hanno dovuto completare l'intervento, 3 in modo chirurgico ed una ripetendo la stessa modalità chimica.

Questo studio preliminare sull'uso dell'UPA come farmaco abortivo non fa che, da un lato, confermare il già noto meccanismo di azione di queste sostanze MSRP sui recettori del progesterone, con effetto sia indiretto

(blocco dello sviluppo dell'apparato placentare), sia diretto sul feto (vedi l'effetto mortale dell'UPA nell'animale sperimentale in utero); dall'altro pone un problema molto serio circa l'uso, o meglio, l'abuso dell'UPA come «pillola dei 5 giorni dopo», qualora venga assunta in doppia dose.

Effetto epatotossico dell'UPA.

Nel 2018 il PRAC dell'EMA ha bloccato la dispensazione del farmaco Esmya contenente 5 mg di Ulipristal acetato (un dosaggio dell'UPA 6 volte inferiore a quello della pillola ellaOne) per potenziale grave danno epatico in donne che lo assumevano per problemi di fibromatosi uterina. Pur in presenza di questo documentato effetto epatotossico, non è stata presa nessuna precauzione nella vendita di questa «pillola dei 5 giorni dopo», anche a donne minorenni e senza prescrizione medica.

Nel foglietto illustrativo viene soltanto scritto: «ellaOne non va utilizzato come contraccettivo regolare»; tra le avvertenze, è inclusa quella di rivolgersi al medico «se soffre di una malattia del fegato». È stato giustamente rilevato come la vendita senza prescrizione medica di ellaOne per l'uso come pillola post-coitale, in seguito a somministrazioni ripetute, potrebbe facilmente portare ad una assunzione del farmaco oltre la quantità ritenuta potenziale causa dei gravi danni epatici che hanno motivato il ritiro del farmaco Esmya [Mozzanega, 2020].

Conclusioni

Se già l'assunzione della singola pillola di UPA per i suoi meccanismi di azione sull'endometrio con conseguente effetto inibitorio sull'annidamento, non dovrebbe essere considerata «contraccezione d'emergenza», ma potenziale causa di abortività precoce e nascosta (criptoaborto), recenti sperimentazioni hanno mostrato che una doppia dose, esplicitamente ed intenzionalmente assunta a gravidanza iniziata (entro la 9^a settimana), rappresenta una nuova modalità di provocare, quasi con la massima certezza, la morte dell'embrione o del feto. L'uso non controllato dell'UPA presenta inoltre significativi rischi per la salute, con potenziale effetti avversi gravi sul fegato.

EllaOne è attualmente un farmaco da banco, che può essere venduto senza alcuna prescrizione medica.

Affinché non si verifichi una ulteriore diffusione dell'aborto volontario con modalità clandestine, al di fuori di quanto stabilito dalla legge 194/1978, mettendo a rischio la salute e la vita delle donne, è necessario che la dispensazione della «pillola dei 5 giorni dopo» torni sotto il controllo delle autorità sanitarie. In particolare, sembra urgente che vengano disposte le seguenti azioni:

- 1) Nel foglietto illustrativo venga specificato per l'UPA anche l'azione di alterazione dell'endometrio con conseguente impedimento dell'annidamento dell'embrione nell'utero (possibile effetto abortivo precoce);
- 2) La vendita o la dispensazione venga posta sotto stretto controllo da parte degli organismi preposti della Sanità pubblica, nelle farmacie, nei servizi ospedalieri e nei consultori (specialmente se queste pillole venissero distribuite alle donne gratuitamente);
- 3) La vendita o la dispensazione sia sempre sottoposta a prescrizione medica.

Tutte le basi scientifiche, antropologiche, psicosociali, etiche ed umane sono state sintetizzate nel contributo dell'O.P.A. "Il dialogo nascosto tra madre e figlio (dal concepimento all'impianto) fonda l'esistenza della persona umana dalla nascita alla morte naturale" [G. Noia, 2023] in occasione della presentazione al Senato della Repubblica il 12 Giugno 2023.

Riferimenti bibliografici

BRACHE, V. ET AL., Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture, in: Hum Reprod 2010; 25(9): 2256–63.

KAULEN, H.: Pille danach – Arzneimittelstreit um die »Notfallverhütung«, in: FAZ 13.05.2010

MIECH, R.P.: »Immunopharmacology of ulipristal as an emergency contraceptive«, in: International Journal of Women's health, 2011:3, 391–397.

MOZZANEGA, B.: “Ulipristal acetate and liver-injuries: while Esmya is revoked, EllaOne is allowed in repeated self-administrations possibly exceeding UPA toxic-dosing with Esmya”. Journal of Hepatology 2020 Volume 74, Issue 3, 750 - 751. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)33828-9/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)33828-9/fulltext).

NALLASAMY, S. ET AL.: Ulipristal Blocks Ovulation by Inhibiting Progesterone Receptor-Dependent Pathways Intrinsic to the Ovary, in: Reproductive Sciences, April 2013; vol. 20, 4: pp. 371–381.

NOIA G., Il Dialogo nascosto: “Il dialogo nascosto tra madre e figlio (dal concepimento all’impianto) fonda l’esistenza della persona umana dalla nascita alla morte naturale”. O.P. A. Relazione al Senato 12.06.2023 sauch: <https://osservatorioaborto.it/il-dialogo-nascosto-tra-madre-e-figlio>.

RABE, T., AHRENDT H., König K., Ludwig M., Goeckenjan M., Merkle E. Zahradnik H.P. (Arbeitskreis „Postkoitale Kontrazeption“), Postkoitale Kontrazeption, Neuzulassung von Ulipristalacetat zur Notfallkontrazeption”, in: gyne, September 2009

STRATTON, PAMELA ET AL.: Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914, in: Fertil Steril 2010; 93: 2035-204.

WATSON-PHARMA: The Power to Keep Them Apart, USA, 2011 (www.ella-rx.com/pdf/ella_DigitalLeavebehind.pdf), sauch: <http://www.ella-rx.com/hcp/hcpmoa.asp>

WINKOFF, B. et al.: “A Proof-of-Concept Study of Ulipristal Acetate for Early Medication Abortion”. NEJM Evidence, 23.01.2025. <https://evidence.nejm.org/doi/full/10.1056/EVIDoa2400209>.

Dr. Alberto Virgolino – Presidente A.I.G.O.C

Prof. Giuseppe Noia – Direttore Hospice Perinatale Policlinico Gemelli

Prof. Filippo M. Boscia – Presidente Nazionale Associazione Medici Cattolici Italiani (AMCI)

Dott. Angelo Francesco Filardo

Prof. Benedetto Rocchi – Presidente O.P.A.