



DA ELLAONE A ESMYA | Fondamentale la corretta informazione

## MIFEPRISTONE e ULIPRISTAL ACETATO: GEMELLI DIVERSI?

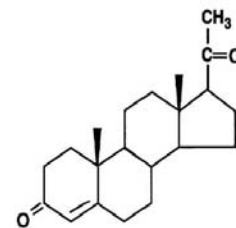
di Bruno Mozzanega\*

**U**lipristal Acetato (UPA) è noto per essere il principio attivo di ellaOne, la cosiddetta pillola dei cinque giorni dopo, che agisce prevalentemente in un tempo successivo al concepimento inibendo l'impianto dell'embrione nell'utero materno. Si tratta di una molecola simile al progesterone, classificata come SPRM, Selective Progesterone Receptor Modulator. Gli SPRM sono molecole in grado di legarsi stabilmente e saldamente al recettore cellulare del progesterone e quindi di impedire al progesterone stesso di esplicare i suoi effetti nei tessuti. In particolare, a livello di apparato riproduttivo non si avrà l'azione pro-gestazionale sull'endometrio e l'embrione non potrà annidarsi.

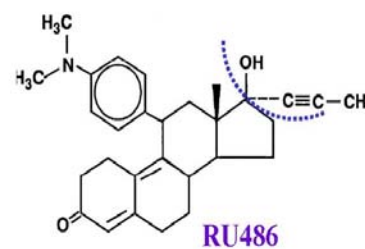
Le molecole attualmente in uso che condividono queste caratteristiche sono due: UPA, per l'appunto, e Mifepristone, più noto come RU486. EllaOne contiene 30mg di UPA. Se UPA viene usato a dosi inferiori (5mg/die), ma quotidianamente, si è dimostrato in grado di ridurre il volume dei fibromi uterini. Questi dati erano noti da tempo, e sono stati osservati anche con il Mifepristone.

Per utilizzare questo effetto a livello clinico è stato presentato un nuovo farmaco, Esmya®, già commercializzato in alcuni Paesi europei con l'indicazione di "trattamento pre-operatorio dei fibromi dell'utero". È verosimile che ne sia chiesta la commercializzazione anche in Italia. Il farmaco si presenta in compresse orali che contengono, ognuna, 5 mg di UPA. Ogni confezione contiene ventotto compresse, per un totale di 140 mg. Il dosaggio complessivo presente in una confezione corrisponde a quello contenuto in sette compresse di ellaOne. È evidente che si tratti di un farmaco molto "delicato"; né si può escludere – date le sue caratteristiche intrinseche di inibizione della maturazione progestazionale dell'endometrio - che possa essere efficace anche nella interruzione chimica della gravidanza. Premesso che se il farmaco dà un beneficio alle donne con fibromi uterini e permette loro di affrontarne in condizioni ottimali la rimozione chirurgica, a queste donne il trattamento

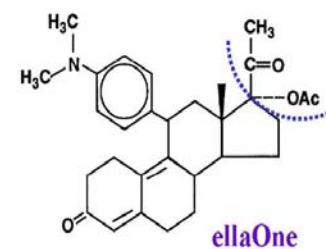
va assicurato, è tuttavia opportuno prevedere una prescrizione mirata che eviti possibilità di abuso per scopi illeciti: Ulipristal Acetato e Mifepristone sono, infatti, due molecole gemelle.



Progesterone



RU486



ellaOne

La loro struttura chimica è quasi sovrapponibile e sono poche le peculiarità: la più nota è l'attività anti-surrenalica della RU486 che certamente porterà questa molecola ad essere proposta per la cura di patologie con iper-attività del surrene. Il loro effetto sull'utero, però, è pressoché identico: anche RU486 alla dose giornaliera di 5 mg riduce il volume dei fibromi del 40-50% (J. Esteve et al., *Eur J Gynecol Reprod Biol*, Epub 21.01.2012), gli stessi risultati ottenuti con UPA; e nemmeno RU486, a questi dosaggi, presenta effetti di inibizione sul surrene. Come Ulipristal, anche RU486 si è dimostrato efficace come contraccettivo di emergenza



(WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1999; 353: 697 e *Hum Reprod* 1995;10:308); 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 (D. Hapangama et al, *Hum Reprod* 2001; 16: 1145. AK. Agarwal et al. *Am J Obstet Gynecol* 2009; e27) e anche esplicitamente come "contraccettivo luteale" (H.B. Croxatto et al. *Contraception* 2003;68:483). 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. Nonostante questi vantaggi, UPA non è stato sperimentato nella interruzione di gravidanza e, anzi, mi sembra che lo si voglia tener lontano, anche in termini di immagine, da qualunque associazione con questo utilizzo. 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. Potrebbero bastare quaranta compresse da 5 mg, poco meno di una confezione e mezza di Esmya, oppure sette compresse di ellaOne. E' necessario che la dispensazione di Esmya sia cauta e attenta. Alle pazienti cui serve il farmaco deve essere somministrato, ma certamente andrebbe prescritto dal medico ospedaliero che ha in cura la paziente e che stili con precisione il programma terapeutico pre-chirurgico; anche la consegna del farmaco potrebbe avvenire in ospedale, come già avviene per farmaci che hanno lo stesso scopo di ridurre il volume dei fibromi; oppure la dispensazione potrebbe essere consentita anche alle Farmacie dietro presentazione del programma terapeutico e con la compilazione di un apposito registro. Credo che questo sarebbe un modo corretto di agire e di segnalare attenzione ai problemi che ho esposto. Non è detto però che, pur con tutti gli accorgimenti, gli abusi non possano comunque verificarsi: ormai in internet si acquista ogni tipo di farmaco, a partire dalla stessa RU486, per non dire di ellaOne, da mesi offerta da siti inglesi. Il Cytotec stesso, abortigeno più potente degli stessi SPRMs di cui ho parlato, è presente da anni, indisturbato, nelle Farmacie. E' certamente legittimo - in termini di marketing - il tentativo, da parte dell'Azienda produttrice, di tenere distinte le due molecole gemelle: una, la RU486, ormai poco "presentabile" dato il suo utilizzo nell'aborto chimico, e l'altra, Ulipristal, da mantenere "esente da richiami all'aborto". Ma è un problema di pura e semplice immagine, dal

momento che è ben chiaro che le due molecole sono egualmente efficaci nell'impedire la sopravvivenza dell'embrione in utero. Servono quindi lungimiranza e lucidità: le molecole sono molecole; possiamo e dobbiamo regolarne l'uso. Se RU486 e UPA sono utili contro i fibromi (e domani lo potranno essere contro l'endometriosi o contro malattie del sistema endocrino), credo che debbano essere assicurate a chi ne ha bisogno. Così come il Cytotec per i pazienti che ne necessitano. Ma è chiaro anche che sono "veleni" utilizzabili per indurre l'aborto. Credo sia necessaria un'opera di informazione: i giovani in particolare, ma ogni singolo individuo, dovrebbero conoscere bene la biologia della riproduzione e sapersi orientare in mezzo ai continui stimoli cui vengono sottoposti da un sistema mediatico che spinge al consumismo estremo in un vortice di offerta continua, fino al consumo e allo spreco di se stessi e delle proprie emozioni, e propone preminentemente soluzioni di emergenza, presentandole come prodigiose e con etichette banalizzanti, senza che essi siano in grado di capire come agiscono. Valga per tutte la nuova definizione che viene a sostituire "contraccezione d'emergenza" per presentarla come "contraccezione di scorta", da tenere nello zaino per ogni evenienza. Non è nostro compito trasformarci in gendarmi e presidiare farmacie o ambulatori, e neppure esprimere posizioni oscurantiste. Abbiamo però il dovere, e lo reclamiamo con forza, dell'attenzione e della cautela. Ma il dovere primario è quello di informare affinché chiunque possa capire e sappia scegliere con consapevolezza e libertà, nel doveroso rispetto dei principi e delle leggi le quali tutelano, in modo esplicito, la salute della donna e del concepito.



\* Ricercatore,  
Clinica Ginecologica e Ostetrica,  
Università di Padova;  
Presidente Scienza & Vita Venezia