

LA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA

Position Paper sul meccanismo d'azione

PREMESSA

Le nostre leggi

Lo Stato italiano, attraverso le sue leggi, finalizza la procreazione responsabile alla *tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento*. E' l'articolo 1, comma 3, della legge 405 del 1975 che istituisce i Consultori Familiari. Questa tutela è ribadita anche nella Legge 194 del 1978 che, pur permettendo l'aborto in casi che dovrebbero essere eccezionali, proclama la tutela della vita umana dal suo inizio (inizio della vita umana, e non della "gravidanza" che l'OMS, per convenzione, fa decorrere dall'impianto in utero). La legge 40 del 2004, da ultimo, nelle procedure di fecondazione assistita riconosce al concepito le tutele che garantisce ai suoi genitori (passaggio mai modificato da alcuno dei numerosi interventi della Corte Costituzionale).

E' quindi importante sapere se i farmaci utilizzati per la contraccezione d'emergenza, il Levonorgestrel (LNG, Norlevo®) e l'Ulipristal Acetato (UPA, ellaOne®), prevengano o meno il concepimento e siano, di conseguenza, compatibili o meno con le nostre Leggi e, prima ancora, con i principi che le fondano.

Il consenso informato dei pazienti e la libertà professionale dei medici e dei farmacisti

Un'informazione corretta sul meccanismo d'azione di questi farmaci appare dunque doverosa ed è presupposto indispensabile perché siano pienamente liberi sia il consenso informato al loro utilizzo da parte della donna, sia la scelta professionale del medico in merito alla loro prescrizione (**Diap. 2**).

Sono numerose le pubblicazioni che evidenziano come il meccanismo d'azione sia uno dei criteri fondamentali sui quali si basa la scelta fra i diversi metodi contraccettivi.⁽¹⁻⁴⁾ Lo è per la donna, lo è per il medico e lo è per tutti gli operatori sanitari. Come ha osservato il Comitato Nazionale per la Bioetica nel pronunciamento del 12 luglio 2012, la libertà di coscienza del medico e di tutti gli operatori sanitari è un bene costituzionalmente rilevante ed essa non può prescindere da un'informazione corretta.

DEFINIZIONE

Per contraccezione d'emergenza si intende l'assunzione di farmaci o l'inserimento in utero di spirali a seguito di un rapporto sessuale non protetto avvenuto nel periodo fertile del ciclo mestruale e cioè nei 4-5 giorni che precedono l'ovulazione e nel giorno dell'ovulazione stessa (**Diap. 3-4**): solo in essi,

infatti, il muco cervicale consente il passaggio agli spermatozoi. Fra essi, il giorno più fertile, cioè quello in cui la probabilità di concepire è più alta, è il giorno che precede l'ovulazione, seguito dal giorno ancora precedente e da quello successivo: il giorno stesso dell'ovulazione.⁽⁵⁻⁹⁾ In questi tre giorni è anche massima l'incidenza di rapporti sessuali, sia protetti, sia non protetti.^(6,10) **(Diap. 5-8)**

Assumere questi farmaci costituisce un tentativo estremo che si trova a fare i conti con almeno due dati di fatto. **(Diap. 9)** *Il primo:* gli spermatozoi sono già entrati. Grazie al muco fertile hanno già attraversato il collo dell'utero e in buona parte hanno anche già raggiunto la tuba;⁽¹¹⁾ lì attendono, quiescenti, la liberazione dell'uovo. Nessun farmaco del giorno dopo potrà ovviamente impedire una loro risalita, visto che essa è già avvenuta. *Il secondo:* l'ovulazione è ormai prossima.

A questo punto, nell'organismo femminile, tutto è predisposto verso il concepimento e verso il successivo impianto dell'embrione nell'endometrio che gli ormoni prodotti dal corpo luteo, dopo l'ovulazione, renderanno ospitale. **(Diap. 10-16)**

Per evitare che clinicamente compaia una gravidanza restano solo due modi: impedire *in extremis* che avvenga l'ovulazione e cioè prevenire il concepimento, oppure fare in modo che il figlio concepito non trovi all'interno dell'utero il terreno fertile di cui ha bisogno. **(Diap. 17)**

La differenza sostanziale fra le due ipotesi è chiara: nel primo caso non si giunge al concepimento, nel secondo viene attivamente soppresso l'embrione ancora prima che si manifesti la sua presenza.

MECCANISMO D'AZIONE DEI CONTRACCETTIVI DI EMERGENZA

Esamineremo separatamente i due tipi di farmaci utilizzati. **(Diap. 18-19)** Lascерemo da parte l'inserimento in utero delle spirali: il loro meccanismo d'azione è dichiaratamente anti-nidatorio.

Come detto, i farmaci attualmente utilizzati sono due: il Levonorgestrel (LNG, Norlevo[®]), un potente progestinico sintetico, e l'Ulipristal Acetato (UPA, ellaOne[®]), un potente anti-progestinico sovrapponibile per caratteristiche al Mifepristone (RU486, Myfegyne[®]).

Vediamo innanzitutto cosa viene divulgato a livello internazionale sul loro meccanismo d'azione.

L'Azienda produttrice (HRA Pharma),⁽¹²⁾ la Food and Drugs Administration degli Stati Uniti (US-FDA),⁽¹³⁾ l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA),⁽¹⁴⁾ le più rappresentative Società Scientifiche internazionali e nazionali dei ginecologi ⁽¹⁵⁾ sostengono e divulgano che i contraccettivi d'emergenza prevengono o ritardano l'ovulazione e quindi impediscono il concepimento, senza interferire in alcun modo con l'annidamento (solo la FDA ammette questa possibilità per il LNG).

Nella realtà, invece, gli studi sperimentali evidenziano – e illustrarlo è lo scopo di questa *position paper* – che questi farmaci non sono in grado di prevenire con certezza il concepimento, se non quando vengano assunti proprio all'inizio del periodo fertile. Nei giorni fertili successivi, infatti, e soprattutto nei giorni più prossimi alla liberazione dell'ovocita, questi farmaci non hanno più alcun

effetto sull'ovulazione e sul concepimento, mentre rendono l'endometrio inospitale per l'embrione. I giorni fertili più prossimi all'ovulazione sono, peraltro, i giorni più fertili del ciclo mestruale e sono anche quelli in cui statisticamente sembrano concentrarsi il maggior numero di rapporti sessuali e in cui si verificano il maggior numero di concepimenti.^(5-7,12) **(Diap. 5-8)**

Appare illusorio, tuttavia, ritenere di poter stabilire se la donna, nel momento in cui richiede il farmaco, si trovi nel primo dei giorni fertili oppure in uno dei successivi, più prossima all'ovulazione.

Buona parte della popolazione femminile ignora i segni di fertilità, e la presenza di liquido seminale all'interno dei genitali femminili (inevitabile dopo un rapporto sessuale non protetto) confonde la ricerca e l'osservazione del muco cervicale, il segno più comune di fertilità. Anche i dosaggi dell'ormone LH, l'ormone che induce la liberazione dell'uovo, non sembrano in grado di localizzare con precisione quanto si sia distanti dalla prossima ovulazione. Il riscontro di livelli bassi potrebbe farci ritenere lontani, ma è impossibile essere certi che i suoi livelli non inizino a salire subito dopo il prelievo di sangue. Siamo, infatti, nel periodo pre-ovulatorio e i livelli degli ormoni possono variare con grande rapidità.

Parimenti, la misurazione ecografica del diametro del follicolo dominante, quello cioè che contiene l'uovo e si appresta a liberarlo, non ci dà garanzie prognostiche su quando avverrà l'ovulazione. Soltanto il riscontro di un follicolo di 12-14 mm ci colloca al limite fra periodo non fertile e fertile,⁽¹⁶⁾ suggerendo che un rapporto in un giorno antecedente difficilmente possa portare al concepimento. Se, invece, il follicolo è di diametro maggiore è impossibile prevedere il momento dell'ovulazione, data l'elevata variabilità inter-individuale dei fenomeni. Parimenti, una valutazione ecografica dell'endometrio non sembra in grado di aiutare in questa previsione.

Fatte queste precisazioni, vediamo ora di addentrarci nella valutazione dettagliata dei due tipi di pillola.

- ***LEVONORGESTREL (LNG, Norlevo®)***

Ogni compressa di Norlevo® contiene 1.5 mg di Levonorgestrel, da assumersi per via orale in unica dose. Il farmaco viene presentato come contraccettivo di emergenza da utilizzare entro 72 ore dal rapporto sessuale non protetto,^(17,18) evidentemente avvenuto in uno dei giorni fertili pre-ovulatori. **(Diap. 20-21)** L'efficacia del trattamento, tuttavia, sembra persistere fino a 96 ore senza riduzione significativa.⁽¹⁸⁾

Effetti anti-ovulatori

Si afferma senza alcuna esitazione che il Levonorgestrel agisce posticipando o inibendo l'ovulazione e che quindi previene il concepimento senza poter, in alcun modo, interferire con l'annidamento di un embrione eventualmente concepito.

E' quanto sostenuto dalla Federazione Internazionale dei Ginecologi e Ostetrici (FIGO) e dal Consorzio Internazionale per la Contraccezione d'Emergenza (ICEC) nei loro Statements ufficiali congiunti del 2008, del 2011 e del 2012: "How do Levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) work to prevent pregnancy?".⁽¹⁵⁾ (Diap. 22)

In realtà, negli studi citati a sostegno di queste affermazioni,^(15,19-23) la maggioranza delle donne studiate ovula regolarmente quando assume il farmaco nella fase pre-ovulatoria avanzata, che comprende anche i giorni più fertili del ciclo. Si osserva un ritardo nella liberazione dell'uovo, ma nell'80% dei casi e non in tutti, soltanto se il farmaco viene assunto nel primo dei giorni fertili e cioè 4-5 giorni prima dell'ovulazione. Ovviamente, però, una donna che assumesse il farmaco nel primo giorno fertile, a seguito di un rapporto sessuale avvenuto da uno a tre giorni prima, lo assumerebbe inutilmente poiché quel rapporto sarebbe verosimilmente avvenuto in un periodo non ancora fertile. (Diap. 23-25)

Ci limitiamo ad aggiungere che gli studi citati, oltre a evidenziare che le donne ovulano, dimostrano anche che in queste stesse donne il Levonorgestrel – somministrato nel periodo fertile pre-ovulatorio – impedisce la formazione di un corpo luteo adeguato,⁽²⁰⁻²³⁾ rendendo insufficiente la produzione di quegli ormoni (Progesterone in particolare) che hanno il compito di preparare l'endometrio all'impianto. Ne consegue l'impossibilità per l'embrione di annidarsi.

Va segnalato anche che LNG, assunto nei giorni fertili, è comunque molto efficace: esso previene il 70% delle gravidanze,⁽²⁴⁾ pur essendo incapace di inibire l'ovulazione proprio nei giorni più fertili del ciclo, quelli in cui si concentrano il maggior numero di rapporti e di concepimenti. (Diap. 26) In uno studio, in particolare,⁽²⁵⁾ oltre il 70% delle pazienti trattate con Norlevo[®] nei giorni fertili pre-ovulatori ovularono normalmente al momento previsto, senza però che poi comparisse alcuna gravidanza a seguito dei rapporti sessuali non protetti. (Diap. 27-28) Evidentemente la ragione del successo del Norlevo[®] risiede in altro: le modificazioni indotte nell'endometrio.

Gli studi di coorte,^(26,27) a ulteriore conferma, dimostrano con estrema chiarezza che è proprio la somministrazione del Levonorgestrel nel periodo pre-ovulatorio a impedire che compaiano gravidanze clinicamente evidenti e dal momento che l'ovulazione non viene impedita e il concepimento può normalmente seguire, l'effetto contraccettivo sarà necessariamente post-concezionale.

Effetti endometriali

Gli esperti della FIGO sostengono però che il Levonorgestrel non impedisce l'annidamento e lo esplicitano in tutte le successive edizioni degli Statements.⁽¹⁵⁾ Per dimostrarlo si rifanno a due studi che utilizzano colture di tessuto endometriale prelevato da donne fertili con cicli normali, che non avevano ricevuto alcun trattamento ormonale.^(28,29)

In particolare, nei due studi citati vengono utilizzate colture di endometrio luteale prelevato cinque giorni dopo l'ovulazione, cioè nel periodo di sua massima recettività. In questo endometrio del tutto ospitale vengono impiantati embrioni. In presenza di solo Progesterone se ne impiantano 10 su 17 (il 57%), mentre in presenza di Levonorgestrel se ne impiantano meno: 6 su 14 (il 43%). La differenza è presentata come non significativa; in realtà per poter negare che la differenza sia statisticamente significativa, il numero di casi dovrebbe essere molto superiore.

Tuttavia, anche volendo accettare che il Levonorgestrel, aggiunto in coltura, non interferisca con l'annidamento, va ribadito che in questi studi viene utilizzato endometrio normale ottenuto da pazienti che non avevano assunto alcun trattamento ormonale; non si utilizza endometrio prelevato da pazienti trattate con Levonorgestrel nei giorni fertili pre-ovulatori. La sola cosa che questi studi consentono di affermare è che il Levonorgestrel, somministrato cinque giorni dopo il concepimento, in piena e normale fase luteale, non impedisce un annidamento che sia già in corso; ma non sono certo questi i giorni in cui viene raccomandato il ricorso alla contraccezione d'emergenza.^(30,31)

A questo punto sembra doverosa una ulteriore informazione per qualificare l'attendibilità degli Statements congiunti di FIGO e ICEC.⁽³²⁾

Nel sito ufficiale della European Society of Contraception and Reproductive Health (<http://www.esrh.eu/about-esc/news/how-do-levonorgestrel>),⁽³³⁾ oltre al link per lo Statement, di cui si riportano le conclusioni, viene espresso il ringraziamento ai suoi estensori “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”. Degli autori si riportano i nomi: Vivian Brache, Anibal Faundes, Ian Fraser (tutti tre Ginecologi) e James Trussell (Statistico). **(Diap. 29-30)**

Vivian Brache è la prima Autrice di uno studio su ellaOne® (UPA) sponsorizzato da HRA Pharma,⁽³⁴⁾ al termine del quale, confrontando l'efficacia di UPA e del LNG, lei stessa conclude 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*”. **(Diap. 31-33)**

Nel giungere a questa conclusione la Brache cita due studi di cui è co-autrice insieme a Faundes (altro autore dello Statement),^(35,36) nei quali si rimarca che LNG non è in grado di inibire l'ovulazione proprio nei giorni più fertili del ciclo e questa conclusione è ribadita anche di recente,

in un suo ulteriore studio che confronta i diversi metodi di contraccezione d'emergenza.⁽³⁷⁾ Negli Statements, invece, Brache e Faundes, di concerto con gli altri due Esperti della FIGO, sostengono esattamente il contrario di quanto emerge dai loro propri studi e affermano in modo ufficiale e dogmatico, a nome di tutti i ginecologi del mondo, che *il meccanismo d'azione principale del Levonorgestrel è quello di impedire o ritardare l'ovulazione.* (Diap. 22)

Questo Statement appare come la Verità ufficiale condivisa unanimemente da tutto il mondo della Ginecologia internazionale. In base a essa i medici effettueranno le proprie scelte etiche e professionali. In base a essa le donne compiranno le proprie scelte personali, ritenendo che LNG serva a prevenire i concepimenti. A essa gli Stati e i Governi faranno riferimento quando si troveranno a legiferare su questi temi vitali.

- **ULIPRISTAL ACETATO (UPA, ellaOne®)**

Ogni compressa di ellaOne® contiene 30 mg di Ulipristal Acetato nella sua forma micronizzata, da assumersi per via orale in unica dose. E' unanimemente riconosciuto che 30 mg di UPA micronizzato equivalgono a 50 mg di UPA non micronizzato, il principio attivo somministrato in capsule di gelatina che era stato utilizzato nelle precedenti sperimentazioni cliniche.^(12,38) (Diap. 34-36)

L'Azienda produttrice, HRA Pharma, sostiene che ellaOne®, somministrato nel periodo fertile del ciclo mestruale, abbia la capacità di posticipare l'ovulazione e quindi impedisca l'incontro di uovo e spermatozoo. Il farmaco avrebbe la capacità di inibire l'ovulazione e di differirla di cinque giorni anche quando venisse assunto immediatamente prima dell'ovulazione, e agirebbe con efficacia costantemente elevata anche se assunto fino a cinque giorni dopo il rapporto non protetto.⁽¹²⁾ (Diap. 37-38)

Questa posizione ufficiale, che si basa sullo studio di Brache appena citato,⁽³⁴⁾ è fatta propria e divulgata da ICEC e FIGO (http://sigo.it/pdf/medical_service_delivery_guidelines.pdf).⁽³⁹⁾ (Diap. 40-41)

Va ricordato che il concepimento può avvenire soltanto se il coito si è verificato nei quattro - cinque giorni fertili pre-ovulatori, durante i quali il muco cervicale consente 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 di ovaio e ghiandola ipofisi, i fenomeni che preparano e determinano l'ovulazione: nell'ordine, il progressivo aumento nei livelli di estrogeni (che iniziano già a rendere fertile il muco) induce un progressivo aumento dei livelli di LH. Questi ultimi, a loro volta, raggiungono valori di picco che si mantengono elevati anche per ore. L'ovulazione, di norma, si verifica 24-48 ore dopo il picco di LH, ma può verificarsi anche successivamente.⁽⁸⁾

Se visualizziamo queste variazioni ormonali su di un grafico che rappresenti i giorni fertili del ciclo mestruale, ci rendiamo conto del fatto che il periodo che precede il rialzo di LH si identifica con l'inizio del periodo fertile; quello durante il quale LH aumenta coincide verosimilmente con il secondo-terzo giorno fertile del ciclo, mentre i giorni di picco (le 24-48 ore pre-ovulatorie) e il successivo giorno dell'ovulazione sono gli ultimi giorni fertili, i più fertili del ciclo mestruale.

Effetti anti-ovulatori

Ciò premesso, vi è un unico studio che valuta l'effetto di ellaOne® sull'ovulazione, quando viene somministrato nel periodo fertile del ciclo. E' quello già richiamato di Vivian Brache in cui si afferma in modo insistito che ellaOne® è in grado di posticipare l'ovulazione per più di cinque giorni, anche quando viene somministrato immediatamente prima dell'ovulazione.⁽³⁴⁾ Questa conclusione è esplicitata con estrema evidenza sia nel titolo stesso dello studio, sia nel riassunto, sia nelle conclusioni. (Diap. 40-41)

Il numero di donne valutate è esiguo: 34. Esse vengono considerate dapprima complessivamente e quindi separatamente: stratificate in tre gruppi a seconda che ricevano Ulipristal prima che LH inizi ad aumentare, oppure durante la fase di incremento di LH, o, ancora, dopo che il picco di LH è stato raggiunto. (Diap. 42)

La prima valutazione evidenzia che l'assunzione di ellaOne® nel periodo fertile del ciclo mestruale inibisce o posticipa l'ovulazione complessivamente nel 58.8% delle donne. Questo significa che il 41.2% delle donne trattate nel periodo fertile ovulano regolarmente e possono concepire. (Diap. 42-43)

La valutazione dell'efficacia anti-ovulatoria di ellaOne® in relazione al momento di assunzione del farmaco, nelle tre diverse fasi del periodo fertile, evidenzia che gli effetti di UPA sull'ovulazione sono fortemente dipendenti dai valori di LH. L'ovulazione, infatti, risulta costantemente ritardata soltanto nelle otto donne trattate all'inizio del periodo fertile, prima che LH inizi ad aumentare. Se l'ormone LH ha già iniziato a crescere l'ovulazione è ritardata nel 78% dei casi: in undici donne su quattordici (tre donne ovulano e possono concepire). Nelle pazienti in cui il picco di LH è già stato raggiunto l'ovulazione è ritardata in un solo caso su dodici: il 92% delle donne studiate ovula e può concepire. (Diap. 43,44)

Inoltre, nel paragrafo dei risultati, l'Autrice stessa precisa che al picco di LH, uno-due giorni prima dell'ovulazione, il farmaco non ha più alcuna capacità di impedirgli e funziona esattamente come

un placebo [*“when UPA was given at the time of the LH peak, the time elapsed to rupture was similar to placebo (1.54±0.52 days versus 1.31±0.48 days)”*]. (Diap. 42,45)

Si tratta, come detto, dei giorni più fertili del ciclo, quelli in cui si verifica il maggior numero di concepimenti; i giorni nei quali un farmaco con una efficacia “contraccettiva” costantemente superiore all’80% dovrebbe inibire l’ovulazione con la massima efficacia se il suo effetto fosse riconducibile a una azione anti-ovulatoria. (Diap. 46)

E’ dimostrato invece, come abbiamo visto, che ellaOne[®], assunto nel periodo più fertile del ciclo e cioè uno-due giorni prima dell’ovulazione, non agisce con meccanismo anti-ovulatorio.

La sua capacità di inibire l’ovulazione è massima (100%) solo all’inizio del periodo fertile; successivamente si riduce in modo rapido e progressivo fino a quasi azzerarsi (8%) nei due giorni pre-ovulatori. Nonostante questo, la sua efficacia, superiore all’80%, non si riduce nel tempo: sia che il farmaco sia assunto nel primo giorno dopo il rapporto a rischio, sia che esso sia assunto invece nel secondo, nel terzo, nel quarto o addirittura nel quinto giorno dopo il rapporto stesso, l’efficacia contraccettiva si mantiene costantemente elevata.^(38,40-42) (Diap. 47-48)

Se il meccanismo contraccettivo fosse davvero correlato all’inibizione dell’ovulazione ci si attenderebbe un progressivo calo della sua efficacia col passare dei giorni, man mano che il momento dell’ovulazione si approssima. Invece l’efficacia di ellaOne[®] rimane costantemente elevata.^(32,43) Ciò evidenzia che il meccanismo contraccettivo va ricondotto ad altro, in particolare alla sua azione di inibizione dell’endometrio.

Tuttavia, prima ancora di addentrarci a descriverla, è necessario rilevare quanto sia discutibile, anche sul piano etico,⁽³²⁾ l’informazione che viene divulgata da autorevoli ricercatori che provengono da Istituti scientifici rinomati, quali il Karolinska Institutet di Stoccolma.^(44,45)

Come sappiamo, nel suo studio su ellaOne[®], Brache riporta 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 days versus 1.31±0.48 days)”*. Ciò significa che Ulipristal Acetato, quando viene somministrato al picco di LH, si comporta esattamente come il placebo. (Diap. 49)

Né ellaOne[®], né evidentemente il placebo, quando sono somministrati al picco di LH, sono in grado di ritardare o di inibire l’ovulazione, la quale si verifica fisiologicamente uno-due giorni dopo.

Questo dato viene completamente stravolto da Gemzell-Danielsson e Lalitkumar che, in due articoli del 2013, rispettivamente alle pagine 302⁽⁴⁴⁾ (Diap. 50-51) e 93⁽⁴⁵⁾ (Diap. 52-53), affermano

testualmente: “*Even on the day of the LH peak, UPA could delay ovulation for 24 to 48 h after administration*” e cioè che il farmaco a quel punto sarebbe ancora efficace e in grado di ritardare l’ovulazione, mentre invece è documentato che si comporta come un placebo.

La stessa affermazione, manifestamente contraria all’evidenza scientifica, divulgata in entrambi gli articoli con il prestigio del Karolinska Institutet.

Effetti endometriali

Veniamo all’endometrio. L’assunzione di una sola dose di Ulipristal altera profondamente la recettività del tessuto, sia che essa avvenga a metà della fase follicolare (Diap. 54-57), prima ancora che inizino i giorni fertili,⁽⁴⁶⁾ sia che essa avvenga a metà ciclo nei giorni immediatamente successivi all’ovulazione ⁽⁴⁷⁾ (a concepimento avvenuto) (Diap. 61-67), sia che essa avvenga, infine, a metà della fase luteale,⁽⁴⁸⁾ proprio nei giorni in cui l’embrione dovrebbe annidarsi. (Diap. 58-60) Viene meno l’effetto del Progesterone sull’endometrio e, con esso, l’espressione di quelle proteine che rendono l’organismo materno accogliente nei confronti del figlio. (Diap. 80) Questi effetti sono sovrapponibili a quelli osservati dopo somministrazione di Mifepristone (RU486), ma UPA è efficace a dosaggi ancora inferiori.⁽³²⁾ (Diap. 67)

L’effetto inibitorio sulla maturazione dell’endometrio è diretto ed è legato all’inibizione dei recettori tissutali per il Progesterone (è esattamente lo stesso meccanismo con cui agisce la pillola RU486).⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾ In sostanza, ellaOne[®] occupa quelle strutture cellulari alle quali il Progesterone dovrebbe legarsi per poter espletare la sua funzione pro-gestazione. (Diap. 80) Il Progesterone è presente ma non può agire e l’endometrio non diventerà un ambiente ospitale. Questa inibizione si osserva anche quando alla donna vengono somministrati dosaggi di Ulipristal sensibilmente più bassi di quanto è contenuto nella pillola ellaOne[®]: per rendere l’endometrio ostile all’embrione bastano, infatti, dosi anche cinque volte inferiori a quelle assunte, con scarso successo, a fini anti-ovulatori. E’ documentato che la soglia di farmaco sufficiente per alterare l’endometrio è inferiore a quella richiesta per interferire col normale sviluppo dei follicoli ovarici.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ (Diap. 57,82) Con ellaOne[®], dunque, l’endometrio sarà sempre inospitale ed ogni volta che avverrà un concepimento l’embrione, inevitabilmente, non potrà sopravvivere.

In sintesi, le donne che assumono Ulipristal dopo un rapporto sessuale avvenuto nel periodo fertile del ciclo prevalentemente ovulano e possono concepire. Gli spermatozoi saranno già entrati e l’uovo viene liberato: nulla osta al concepimento. L’endometrio, però è irrimediabilmente compromesso, indipendentemente dal momento in cui Ulipristal 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 agente chimico assunto con immutata efficacia fino a cinque giorni da quel rapporto e quindi fino a quattro giorni dopo l'ovulazione e fino a tre giorni dopo il concepimento? Si avrà esclusivamente un'azione anti-annidamento.^(32,43)

E' evidente da tutte le considerazioni esposte che questi farmaci agiscono prevalentemente impedendo l'annidamento dell'embrione in utero, ma questo effetto non è compatibile, come si è detto all'inizio, con i principi fondamentali su cui si fondano le nostre Leggi e la nostra stessa Costituzione.

Con amarezza, tuttavia, dobbiamo ancora segnalare la persistenza nel divulgare informazioni non corrette da parte della Gemzell-Danielsson, anche in relazione agli effetti endometriali di UPA. (Diap. 68-70) In un articolo del 2013,⁽⁵⁵⁾ alla pagina 5 (Diap. 69), discutendo gli effetti di Ulipristal sull'endometrio quando viene somministrato nella fase luteale iniziale, e cioè successivamente all'eventuale concepimento, l'autrice riporta che UPA non micronizzato, alle dosi di 50 e 100 mg determina una riduzione nello spessore endometriale e un incremento dei recettori progestinici (che indicano il prevalere dell'effetto estrogenico), effetti che impediscono l'annidamento dell'embrione. Sono i dati di Pamela Stratton.⁽⁴⁷⁾ Contestualmente però l'autrice stessa aggiunge che il dosaggio utilizzato per la contraccezione d'emergenza non sarebbe in grado di modificare l'endometrio ("Yet, in the doses relevant for EC use (30 mg) UPA has no significant effect on the endometrium"). La Gemzell-Danielsson sembra dimenticare che ellaOne[®], 30 mg di UPA micronizzato, equivale esattamente ai 50 mg di UPA non micronizzato^(12,40) che sono stati somministrati nello studio della Stratton e che, di conseguenza, ellaOne[®] non può che avere gli stessi effetti anti-annidamento sull'endometrio. Ma ciò che più colpisce, in questa singolare sequenza, è che nello stesso articolo, poche pagine più avanti, alla pagina 9 (Diap. 69), la stessa Gemzell-Danielsson dimostra di sapere che 30 mg di UPA micronizzato (ellaOne[®]) equivalgono a 50 mg di UPA non micronizzato. Né, d'altra parte, potrebbe ignorarlo, essendo esperta in materia e avendo fatto parte del medical advisory board della HRA Pharma, come segnala in coda al medesimo articolo.

Questa stessa informazione, non corrispondente al vero, è ripetuta con pervicacia dalla stessa autrice in una Review del 2014,⁽⁵⁶⁾ nel primo capoverso della pag. 687 dove afferma testualmente che "UPA given in early-luteal phase shows dose-dependent effects with no significant endometrial effects observed following exposure to doses relevant for EC". (Diap. 71-72)

Tuttavia, le righe che seguono sono, se possibile, ancora più preoccupanti (Diap. 73): in esse la Gemzell-Danielsson cita Lalitkumar [29] – un articolo già menzionato nella bibliografia di questo stesso testo⁽²⁸⁾ del quale lei stessa è ultimo autore – e scrive testualmente:

"To be able to study the effect of EC on human implantation, an in vitro three-dimensional implantation model has been developed. In this model it has been demonstrated that LNG or UPA at EC concentrations have no effect on the human embryos or endometrial receptivity and cannot impair or prevent implantation [29]", che tradotto significa:

“Per poter studiare gli effetti dei contraccettivi di emergenza (CE) sull’annidamento umano, si è sviluppato un modello tridimensionale in vitro. Si è dimostrato che LNG o UPA alle concentrazioni usate per la CE non hanno effetti sugli embrioni umani o sulla recettività endometriale e non possono alterare o prevenire l’annidamento [29]”.

Nell’articolo citato, tuttavia, Ulipristal Acetato (UPA) non è mai menzionato. UPA non è testato in alcun modo e neppure compare in alcun punto dello studio. **(Diap. 74-77)**

Anche a volersi esprimere con molta benevolenza, ci troviamo davanti a comportamento non comprensibile e difficilmente giustificabile.

Anche la sostanza del messaggio è ingannevole e contrasta fortemente con l’evidenza scientifica. In quello studio, infatti, il Mifepristone (RU486), molecola estremamente simile a UPA quanto a struttura e attività biologica, impedisce l’annidamento di tutti gli embrioni. Ulipristal condivide il meccanismo d’azione del Mifepristone ed è efficace sull’endometrio a dosaggi anche inferiori.^(32,46-48)

La scelta discutibile di non dire la verità non riguarda, tuttavia, la sola Gemzell-Danielsson: riguarda anche, purtroppo, la European Medicines Agency, l’EMA, l’ente regolatorio europeo dei farmaci che della verità scientifica e della informazione dovrebbe essere garante, sia nei confronti dei medici, sia, ancora prima, nei confronti della popolazione.

Nel recente documento *"Levonorgestrel and Ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight"* (EMA/631408/2014),⁽⁵⁷⁾ rilasciato dall’EMA il 30 Settembre 2014 a seguito della “Article 31 referral procedure” relativa all’efficacia dei contraccettivi di emergenza nelle donne in sovrappeso, si è preteso di confermare per i contraccettivi di emergenza il solo meccanismo d’azione anti-ovulatorio. In quel documento, alla fine del capitolo diretto ai medici *"Information to healthcare professionals"*, sono riportate sei voci bibliografiche. La referenza n. 6 di pag. 3 richiama, attualizzandolo, un precedente documento dell’EMA: *“CHMP Assessment Report for Ellaone”* (EMA-261787-2009),⁽⁵⁸⁾ dal quale si evince che EMA è ben consapevole del fatto che:

1. *“Ulipristal acetato impedisce al progesterone di occupare i propri recettori, così la trascrizione genetica normalmente attivata dal progesterone è bloccata e non vengono sintetizzate le proteine necessarie per iniziare e mantenere la gravidanza.”* E’ riportato sotto il titolo “aspetti non clinici” (page 8). **(Diap. 80)**
2. l’efficacia di Ulipristal Acetato (UPA) e l’efficacia del Mifepristone (RU486) nell’interrompere la gravidanza nei primati sono equivalenti (pag. 10). **(Diap. 81)**
3. nella contraccezione d’emergenza “alterazioni dell’endometrio possono contribuire all’efficacia di Ulipristal” (pag. 23); si riconosce un meccanismo d’azione post-concezionale che, tuttavia, non viene mai riportato nel foglietto illustrativo di ellaOne®.
4. *“la dose di 50 mg di ulipristal (non micronizzato) è stata scelta negli studi di fase II, poiché è la dose minima che altera la maturazione endometriale e induce l’inibizione dell’ovulazione”,* e gli effetti

endometriali compaiono sempre con dosaggi di UPA inferiori alle dosi necessarie per interferire con l'ovulazione (pag. 22). (Diap. 82)

5. la possibilità che UPA sia utilizzato off-label per interrompere la gravidanza è concreta ed è presentata come “safety concern” nella Tabella “Summary of the risk management plan for Ellaone” (pag. 41 - secondo spazio a sinistra), ma la scelta strategica per minimizzare il rischio è stata quella di non parlarne (“Omit any sentence in the SPC and the PL suggesting that the product could be used as an abortifacient.” (pag. 41 - secondo spazio a destra). EMA e HRA Pharma concordano sul fatto che tutti gli approcci per evitare che ellaOne sia usato per interrompere la gravidanza hanno limiti inevitabili, e che l'unico modo possa essere un registro delle prescrizioni (page 45 and 46), quelle prescrizioni che EMA ora ha eliminato. (Diap. 83-86)

Sulla base del documento testé menzionato, “CHMP Assessment Report for Ellaone” (EMA-261787-2009),⁽⁵⁸⁾ il CHMP ha raccomandato la commercializzazione di ellaOne® per la contraccezione d'emergenza. EllaOne® è stato commercializzato come farmaco anti-ovulatorio con il consenso di ogni singola Agenzia Nazionale del Farmaco (AIFA per l'Italia).

In Letteratura non sono apparsi nuovi dati sugli effetti endometriali di Ulipristal: gli articoli che li descrivono nel documento dell'EMA (EMA-261787-2009) sono gli stessi citati nella presente Position Paper: HRA2914-505: *Stratton*.⁽⁴⁶⁾ HRA2914-506: *Stratton*.⁽⁴⁷⁾ HRA2914-503: *Passaro*.⁽⁴⁸⁾ Sono gli stessi⁽⁴⁷⁾ i cui risultati sono commentati in modo non corretto dalla Gemzell-Danielsson nel 2013 e 2014.^(55,56)

Infine, nel già citato documento “EMA Annex I – Summary of Product Characteristics” aggiornato al settembre 2014,⁽¹⁴⁾ alla pag. 7, punto 5.1 – *Pharmacodynamic properties*, si legge testualmente: “*Pharmacodynamic data show that even when taken immediately before ovulation is scheduled to occur, ulipristal acetate is able to postpone follicular rupture in some women.*”

“*in some women*”, in alcune donne: in otto donne su cento come riporta Brache⁽³⁴⁾.

Nonostante questo dato e nonostante le evidenze appena richiamate,^(57,58) nel foglietto illustrativo a pag. 20, punto 1, si sostiene testualmente che “*ellaOne is thought to work by stopping your ovaries from releasing an egg*”.⁽¹⁴⁾ Si riporta che impedisca l'ovulazione. Ciò appare, ancora una volta, in contrasto con l'evidenza scientifica.

Sembra ragionevole ritenere che l'EMA, nel momento in cui presenta ellaOne® come un farmaco anti-ovulatorio sia ben consapevole dei suoi prevalenti effetti post-concezionali e, ancor più, della sua capacità di interrompere la gravidanza con la stessa efficacia del Mifepristone (RU486).

Da ultimo, nell'Assessment Report EMA/73099/2015 che chiude la Procedura EMA/H/C/001027/II/0021 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001027/WC500181904.pdf) EMA riconosce che “*nel giorno del picco di LH, come il Levonorgestrel, ulipristal acetato non può ritardare o inibire l'ovulazione meglio di*

quanto non faccia un placebo” (pag. 67). Del pari, nella Tabella che riassume i “*safety Concerns*”, sono tuttora segnalati come importanti rischi potenziali gli “*effetti sulla prosecuzione di una gravidanza dopo utilizzo off label*” (pag. 63 – prima riga). Ciononostante, il CHMP dell’EMA rimuove la “*gravidanza*” dalle controindicazioni e rende ellaOne® “*medicinale non soggetto alla prescrizione medica*” nella UE. (Diap. 87-88)

Altri impieghi terapeutici di Ulipristal

Che gli effetti di Ulipristal e Mifepristone siano largamente sovrapponibili nell’apparato riproduttivo femminile è del resto ampiamente noto e documentato.^(17,32,59-63)

Mifepristone è utilizzato come contraccettivo di emergenza a dosi di 25-50 mg in Cina.⁽¹⁷⁾ Se somministrato a metà della fase follicolare, prima ancora che inizino i giorni fertili, i suoi effetti sull’ovulazione sono simili a quelli di UPA,⁽⁶⁴⁾ anche se UPA è efficace a dosaggi molto inferiori.⁽⁴⁶⁾

Parimenti, nella fase luteale iniziale, 200 mg di Mifepristone sono altamente efficaci nell’impedire la gravidanza;⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾ è superfluo sottolineare che in quella fase del ciclo ovulazione e concepimento sono già avvenuti. E’ lo stesso effetto riscontrato con dosaggi di Ulipristal largamente inferiori.⁽⁴⁷⁾

Infine, somministrato nella fase medio-luteale, anche il Mifepristone come Ulipristal non micronizzato, alla medesima dose di 200 mg, determina costantemente un sanguinamento endometriale anticipato.⁽⁴⁸⁾

Mifepristone (RU486) alla dose di 200 mg è il farmaco che si usa per interrompere la gravidanza.

Ulipristal non è mai stato utilizzato per l’interruzione della gravidanza nella donna. I due farmaci, tuttavia, condividono le stesse attività sia sullo sviluppo dei follicoli ovarici, sia sull’endometrio, a dosaggi che sono sostanzialmente sovrapponibili.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ Inoltre, sia Ulipristal^(68,69) sia Mifepristone,^(70,71) sempre alle medesime dosi (5 mg al giorno per trattamenti di tre mesi), sono in grado di ridurre il volume dei fibromi uterini e di ridurre l’intensità delle emorragie uterine.

Attualmente Ulipristal micronizzato è disponibile in farmacia per il trattamento pre-operatorio dei fibromi uterini. Il nome del preparato commerciale è Esmya®: una confezione contiene un blister con 28 compresse da 5 mg ognuna, per un totale complessivo di 140 mg (ellaOne® ne contiene 30 mg).

Ci preme solo ricordare che 120 mg di Ulipristal micronizzato (dosaggio inferiore a quanto contenuto in una confezione di Esmya® ed ottenibile con sole quattro compresse di ellaOne®) equivalgono a 200 mg di Ulipristal non micronizzato⁽⁴⁰⁾: la dose equivalente a quei 200 mg di Mifepristone che si usano nei protocolli per l’interruzione della gravidanza. Entrambi i farmaci, a questi dosaggi, somministrati sette giorni dopo l’ovulazione e il concepimento, esattamente nei giorni in cui si perfeziona l’annidamento, determinano costantemente una mestruazione anticipata.^(48,72)

Questo dato andrebbe considerato con estrema attenzione nel decidere le modalità e i limiti di prescrizione dei preparati che contengono Ulipristal Acetato.⁽³²⁾

BIBLIOGRAFIA

1. Dye HM, Stanford JB, Alder SC, Kim HS, Murphy PA. Women and postfertilization effects of birth control: consistency of beliefs, intentions and reported use. *BMC Womens Health* 2005; 5: 11.
2. de Irala J, Lopez del Burgo C, Lopez de Fez CM, Arredondo J, Mikolajczyk RT, Stanford JB. Women's attitudes towards mechanisms of action of family planning methods: survey in primary health centres in Pamplona, Spain. *BMC Womens Health* 2007; 7: 10.
3. Campbell JW 3rd, Busby SC, Steyer TE. Attitudes and beliefs about emergency contraception among patients at academic family medicine clinics. *Ann Fam Med* 2008; 6 Suppl 1: S23-27.
4. Lopez-del Burgo C, Lopez-de Fez CM, Osorio A, Guzmán JL, de Irala J. Spanish women's attitudes towards post-fertilization effects of birth control methods. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 151(1): 56-61.
5. Trussel J, Rodriguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1998;57:363-369.
6. Wilcox AJ, Baird DD, Dunson DB et al. On the frequency of intercourse around ovulation: evidence for biological influences. *Hum Reprod* 2004; 19:1539-1543.
7. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ et al. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum Reprod* 1999;14:1835-1839.
8. Behre HM, Kulhage J, Gassner C, Sonntag B, Schem C, Schneider HP et al. 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;15:2478-2482.
9. Fine P, Mathé H, Ginde S et al. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2010;115:257-263.
10. Stirling A, Glasier A. Estimating the efficacy of emergency contraception—how reliable are the data? *Contraception* 2002;66:19-22.
11. Gemzell-Danielsson K. Mechanism of action of emergency contraception. *Contraception*. 2010; 82:401-409.
12. Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. Ulipristal acetate 30 mg tablet.— Briefing Materials. June 17, 2010. Al sito:
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/reproductivehealthdrugsadvisorycommittee/ucm215510.pdf>
13. Watson Medical Communication. Highlights of Prescribing Information - Ella Tablet. 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s000lbl.pdf
14. European Medicines Agency. EllaOne: EPAR – Product Information. Annex 1 – Survey of product characteristics. Last update March, 2014.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf

15. International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO) and International Consortium for Emergency Contraception (ICEC). "How do Levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) work to prevent pregnancy?" March, 2012. Al sito: http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2014/01/ICEC_MoA_Statement_3-28-12.pdf
16. Croxatto HB, Brache V, Pavez M et al. Pituitary–ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;70:442-450.
17. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu A. Interventions for emergency contraception (Review). The Cochrane Collaboration. 2012;8:1-286.
18. Piaggio G, Kapp N, von Hertzen H. Effect on pregnancy rates of the delay in the administration of levonorgestrel for emergency contraception: a combined analysis of four WHO trials. *Contraception*. 2011; 84:35-43.
19. Marions L, Hulthenby K, Lindell I. et al. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002;100:65-71.
20. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG et al. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227-234.
21. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001;64:123-129.
22. Okewole IA, Arowojolu AO, Oduşoga OL et al. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*. 2007;75:372-377.
23. Durand M, Seppala M, Cravioto M et al. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeilin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception* 2005;71:451-457.
24. Creinin M, Schlaff W, Archer DF et al. Progestin receptor modulator for emergency contraception: a randomized control trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:1089-1097.
25. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM et al. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010;81:414-420.
26. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study. *Contraception*. 2007; 75(2): 112-118.
27. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception*. 2011; 84(5): 486-492.
28. Lalitkumar P, Lalitkumar S, Meng C, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an In vitro endometrial three-dimensional cell culture model. *Hum Reprod*. 2007;22:3031-3037.

29. Meng C, Andersson K, Bentin-Ley UGDK, Lalitkumar P. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertil Steril.* 2009;91:256-264.
30. Mozzanega B. *Da Vita a Vita - Viaggio alla scoperta della riproduzione umana.* SEU Ed, Roma, Sett. 2013; Cap.10:201-203.
31. Mozzanega B, Cosmi E. How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some considerations. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:439-442.
32. Mozzanega B, Gizzo S, Di Gangi S, Cosmi E, Nardelli GB. Ulipristal Acetate: Critical Review About Endometrial and Ovulatory Effects in Emergency Contraception. *Reprod Sci* 2014; 21:678-685.
33. The European Society of Contraception and Reproductive Health. "How do Levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) work to prevent pregnancy?" April 11, 2011. Al sito: <http://www.esrh.eu/about-esc/news/how-do-levonorgestrel>.
34. Brache V, Cochon L, Jesam C et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25:2256-2263.
35. Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;70:442-450.
36. Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faundes A, Croxatto HB. Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study. *Hum Reprod* 2007;22:434-439.
37. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto H. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception.* 2013;88:611-618.
38. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomized non-inferiority trial and metaanalysis. *Lancet.* 2010; 375(9714):555-562.
39. International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO) and International Consortium for Emergency Contraception (ICEC). *Emergency Contraceptive Pills Medical and Service Delivery Guidelines. Third Edition 2012.* Al sito: http://sigo.it/pdf/medical_service_delivery_guidelines.pdf
40. Fine P, Mathe' H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol.* 2010;115(2 pt 1):257-263.
41. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, et al. Progestin receptor modulator for emergency contraception: a randomized control trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(5):1089-1097.
42. Moreau C, Trussell J. Results from pooled phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception.* 2012;86(6):673-680.

43. Mozzanega B, Cosmi E, Nardelli GB. Ulipristal acetate in emergency contraception: mechanism of action. *Trends in Pharmacological Sciences* 2013;34:196-197.
44. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PGL. Emergency contraception – mechanism of action, *Contraception* 2013;87:300-308.
45. LalitkumarPGL, Berger C, Gemzell-Danielsson K. Emergency contraception. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27:91-101.
46. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, et al. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000;15:1092-1099.
47. Stratton P, Levens ED, Hartog B, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 2010;93:2035-2041.
48. Passaro MD, Piquion J, Mullen N, et al. Luteal phase dose-response relationships of the antiprogestin CDB-2914 in normally cycling women. *Hum Reprod* 2003;18:1820-1827.
49. Wagner BL, Polio G, Giangrande P, et al. The novel progesterone receptor antagonist RTI 3021-3012 and RTI 3021-3022 exhibit complex glucocorticoid receptor activities: implications for the development of dissociated antiprogestins. *Endocrinology* 1999;140:1449-1458.
50. Blithe DL, Nieman LK, Blye RP, Stratton P, Passaro M. Development of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914 for clinical indications. *Steroids* 2003;68:1013-1017.
51. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogestational/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:277-288.
52. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR, Blye RP. CDB-4124 and its putative monodemethylated metabolite, CDB-4453, are potent antiprogestins with reduced antiglucocorticoid activity: in vitro comparison to mifepristone and CDB-2914. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;188:111-123.
53. Gainer EE, Ulmann A. Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914. *Steroids* 2003;68:1005-1011.
54. Rao PN, Wang Z, Cessac JW, Rosenberg RS, Jenkins DJ, Diamandis EP. New 11beta-aryl-substituted steroids exhibit both progestational and antiprogestational activity. *Steroids* 1998;63:523-530.
55. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (S1):1-14. doi: 10.3109/09513590.2013.774591
56. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG. Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(10):685-687.
57. "Levonorgestrel and Ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight" (EMA/631408/2014)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Emergency_contraceptives_31/WC500176381.pdf

58. CHMP Assessment Report for Ellaone (EMEA/H/C/001027)
[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)
59. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Intervention for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001324.
60. Taneepanichskul S. Emergency contraception with mifepristone 10 mg in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2009;92:999-1002.
61. Bodensteiner KJ. Emergency contraception and RU-486 (mifepristone): do bioethical discussions improve learning and retention? *Adv Physiol Educ* 2012;36:34-41.
62. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*;337:1058-64.
63. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird D. Mifepristone (RU486) compared with high dose estrogen and progestin for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*;327:1041-1044.
64. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004;10:341-348.
65. Hapangama DK, Brown A, Glasier AF, Baird DT. Feasibility of administering mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Hum Reprod* 2001;16:1145-1150.
66. Agarwal M, Das V, Agarwal A, Pandey A, Srivastava D. Evaluation of mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e27-29.
67. Croxatto HB. Mifepristone for luteal phase contraception. *Contraception* 2003;68:483-488.
68. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-420.
69. Koskas M , Chabbert-Buffet N, Douvier S, Huchon C, Paganelli E, Derrien J. Role of medical treatment for symptomatic leiomyoma management in premenopausal women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:858-874.
70. Esteve JL, Acosta R, Pérez Y, Campos R, Hernández AV, Texidó CS. Treatment of uterine myoma with 5 or 10mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:202-208.
71. Carbonell Esteve JL, Riverón AM, Cano M, Ortiz AI, Valle A, Texidó CS, Tomasi G. Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. *Int J Womens Health* 2012;4:75-84
72. Shoupe D, Mishell DR, Jr, Page MA, Madkour H, Spitz IM, Lobo RA. Effects of the antiprogestone RU 486 in normal women. II. Administration in the late follicular phase. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1421-1426.