

## **Responsabilità professionale. Il caso della contraccezione d'emergenza**

Francesco Scaglione\*,  
Vania Cirese\*\*

La ricerca farmacologica porta frequentemente allo sviluppo di nuovi preparati per l'uso terapeutico. Il medico quindi si trova spesso a dover comparare e decidere di scegliere tra farmaci ben conosciuti, ma datati, e novità farmacologiche che possono mettere in discussione la sua consuetudine prescrittiva. Tuttavia non sempre innovazione significa effettivo vantaggio clinico. Infatti il medico deve aggiornarsi scrupolosamente e ben valutare i vantaggi e i benefici delle nuove molecole, per fare una scelta ponderata per il bene dei propri pazienti.

Secondo l'art. 13 del Codice di deontologia medica "Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche anche al fine dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente". Poiché "Primum non nocere", è opportuno che il medico approfondisca non solo i dati scientifici e clinici relativi alle indicazioni del farmaco ma anche le controindicazioni, le interazioni e i dati di sicurezza e tollerabilità. L'efficacia e la sicurezza di un farmaco, oltre a derivare dalla composizione chimica del farmaco stesso, possono essere influenzati da caratteristiche del paziente (età, sesso, razza, patologie concomitanti, utilizzo simultaneo di diversi farmaci, alimentazione, stile di vita, ecc.) e ciò va sempre valutato.

Infine, nell'ambito di un sistema sanitario di protezione sociale, quale è il nostro, è anche bene tener conto dell'uso appropriato delle risorse, avendo ben presente se il rapporto rischio-beneficio ed efficacia-sicurezza sono vantaggiosi per il paziente (1).

Certo, tra i criteri che dovrebbero rappresentare il percorso per scegliere una terapia nel nostro paziente, il primo è sempre l'efficacia clinica, quando essa sia rigorosamente dimostrata (quindi principalmente Randomized Controlled Trial): questo punto è importante perché spesso molti farmaci si presentano come innovativi o preferibili rispetto ai precedenti, vantando benefici marginali (di cinetica/dinamica o minori effetti indesiderati) spostando quindi l'attenzione del medico verso elementi di minore rilevanza clinica (1).

Qualora però il medico non tenga conto delle nuove conoscenze, non operando un dovuto aggiornamento, potrebbe essere chiamato a rispondere di tale responsabilità se da tale mancanza di conoscenza possa ravvedersi un eventuale danno per il proprio paziente. La prescrizione è infatti il tipico atto di competenza del medico, di cui egli impegna sia la propria responsabilità professionale che etica.

Il caso della contraccezione d'emergenza (CE) è paradigmatico in questo e pertanto lo analizzeremo in dettaglio.

**Il caso CE e i farmaci approvati per questa indicazione**

Nel 2000 in Italia è stato approvato il Levonorgestrel (LNG) (in due somministrazioni da 7,5 mg a distanza da circa 12 ore o in singola dose da 1,5 mg) per la contraccezione d'emergenza, e da allora per circa 10 anni non si sono avute sostanziali modificazioni nel panorama farmaceutico in questa indicazione.

Approfondimenti e studi con questa molecola sono continuati, accrescendo le conoscenze soprattutto del meccanismo d'azione e su particolari aspetti legati ad esempio alla tempo dipendenza mostrata dalla molecola del LNG, e le sue possibili cause. Solo recentemente, tuttavia, con la scoperta della nuova classe dei Modulatore Selettivi del Recettore del Progesterone (MSRP o SMRP dalla sigla inglese), si sono potuti ottenere degli avanzamenti nella CE.

Il recettore progestinico (RP) umano appartiene alla famiglia dei recettori nucleari ligando-dipendenti, che sono fattori trascrizionali. Il recettore progestinico umano deriva da un singolo gene

ed esiste in due forme (forma A e B) le quali differiscono per 164 aminoacidi presenti nella regione N-terminale (2). Le due isoforme del RP hanno attività simili per quanto riguarda il legame ormonale e al DNA, ma hanno funzioni differenti a seconda del tipo di cellula e del bersaglio del promoter genetico.

L'attività agonista o antagonista di un ligando del recettore progestinico è determinata dall'interazione con i co-regolatori (3), o le modificazioni post traslazionali del RP e co-regolatori (4-6). Gli effetti del progesterone naturale sono molteplici e i suoi organi bersaglio principali sono l'utero, l'ovaio, la ghiandola mammaria e l'asse ipotalamo ipofisario, in cui collabora o agisce primariamente per la differenziazione endometriale, il controllo dell'impianto, la maturazione dell'epitelio mammario, la modulazione della pulsatilità del GnRH o anche il rilascio dell'ocita dall'ovaio.

Questa centralità di azione ha portato a un ampio uso farmacologico del progesterone in clinica e a stimolare la ricerca di derivati progestinici, dagli agonisti agli antagonisti e i modulatori selettivi del recettore, sfruttandone anche le diverse caratteristiche farmacologiche per modularne gli effetti clinici attesi. In maggior dettaglio per i MSRP, a seconda delle diverse modalità di assunzioni e del dosaggio, si possono avere usi diversi in ginecologia per un uso short term: interruzione volontaria di gravidanza (alte dosi); regolazione mestruale (alte dosi); induzione del parto (alte dosi); contraccezione d'emergenza (basse dosi). Per un uso long term si possono avere: applicazioni per combattere miomi uterini, endometriosi e contraccezione. Sono in studio addirittura applicazioni non ginecologiche, come per Sindrome di Cushing; depressione maggiore con psicosi; Alzheimer; tumori (mammella, ovaio, prostata, meningiomi, gliomi e leiomioidi)(7,8).

Nel caso della CE è stata selezionata, e recentemente sviluppata, la molecola di Ulipristal acetato (UPA), un modulatore agonista-antagonista, al dosaggio di 30 mg in unica somministrazione, per la sua spiccata capacità di agire in maniera dose dipendente sul meccanismo che scatena l'ovulazione (9). Il farmaco ha ricevuto l'approvazione EMA nel 2009 e FDA nel 2010. È stato ratificato anche in Italia nel 2011.

Il rationale sottostante alla prescrizione della CE per via orale, sia con il LNG che con UPA, è quello di tentare di rendere non fertile quel rapporto sessuale non adeguatamente protetto, riducendo o spostando la cosiddetta "finestra fertile" della donna, che culmina appunto con l'ovulazione. Ove non sia stato utilizzato alcun metodo contraccettivo, oppure il contraccettivo abituale sia stato usato erroneamente o abbia fallito, la somministrazione tempestiva di tali preparati ormonali può abbassare il rischio di concepimento, bloccando o spostando il fenomeno ovulatorio di alcuni giorni, in modo che gli eventuali spermatozoi, liberi nel tratto genitale femminile, non trovino alcun ovulo da fertilizzare, per tutto il tempo della loro capacità vitale o meglio di "fertilizzazione"(10).

Il termine "emergenza" dato a questa forma di contraccezione è quindi molto adatto proprio perché si riflette sulla necessaria rapidità di intervento al fine di poter intervenire sul fenomeno ovulatorio (11,12). Infatti è ormai noto che la CE agisce solo se assunta prima dell'ovulazione e non dopo, come dimostrato in svariati studi con il LNG (13,14).

Per definire chiaramente i meccanismi biologici sottostanti sono stati eseguiti studi più approfonditi sulle caratteristiche farmacodinamiche dei due prodotti.

Per valutare il mantenimento della capacità di interferire con il fenomeno ovulatorio, il LNG-CE è stato somministrato in diversi momenti di maturazione follicolare (dimensioni follicolari 12 -14 mm, a dimensioni di 15-17 mm e infine a dimensioni di >18 mm ossia un follicolo maturo per ovulare) e comparato a un placebo. Si è chiaramente dimostrata una correlazione negativa tra dimensioni follicolari raggiunte ed efficacia del trattamento, con anovularietà o disfunzioni ovulatorie presenti nel 93% dei casi per LNG-CE assunto a dimensioni da 12 a 17 mm ma non per dimensioni follicolari più mature (15). Altri studi hanno avuto simili risultati (16,17).

La molecola UPA ha invece dimostrato di riuscire a spostare il fenomeno ovulatorio anche a dimensioni follicolari già mature (dimensioni  $\geq$  18 mm) ma soprattutto di poter ancora agire nella

maggior parte dei casi (78%) quando la salita dell'LH è già in corso, cioè a ridosso del fenomeno ovulatorio (18). In sintesi UPA mantiene la capacità di interferire con l'ovulazione quando il LNG non è più in grado di agire.

Quindi se il razionale della contraccezione d'emergenza è quello di tentare ove possibile di modificare la finestra fertile, e sapendo che tale finestra fertile è convenzionalmente identificata nei 5 giorni prima più il giorno dell'ovulazione, possiamo considerare che con l'assunzione di LNG-CE stimiamo verosimile di poterla alterare solo diversi giorni prima del possibile fenomeno ovulatorio, mentre, ove si assuma UPA, guadagniamo altro tempo e altre possibilità di azione, fino a dimensioni follicolari mature e a LH già in salita, (circa 12 ore al picco e complessivamente 24-36 da ovulazione).

Tale ipotetico vantaggio che gli studi farmacodinamici segnalano deve però essere confermato in studi di efficacia per poterlo tradurre in un eventuale beneficio clinico.

Abbiamo due studi clinici che hanno valutato l'efficacia come CE di LNG in confronto a UPA, sintetizzati in tabella 1.

Per aumentare il potere statistico e l'attendibilità dei risultati è stata eseguita un'analisi combinata e quindi una metanalisi dei due trial di confronto. Nel database combinato (3.445 donne) si sono raccolte 60 gravidanze, con un tasso complessivo pari a 1,3% per UPA (22/1714) verso 2,2% per LNG (38/1731)( $p=0.023$ ).

In Tabella 2 è illustrata la metanalisi, in diversi intervalli di tempo nel dettaglio.

La metanalisi segnala che UPA entro le prime 24 ore da un rapporto non protetto riduce di circa due terzi il rischio di gravidanza non protetta rispetto al LNG, con valori statisticamente significativi, mentre entro le 72 ore lo riduce di quasi la metà ( $p=0,023$ ). I profili di tollerabilità sono risultati confrontabili (Figura 1).

Il vantaggio di UPA di poter riuscire a spostare l'ovulazione fino a poco prima del fenomeno ovulatorio sarebbe la spiegazione della significativa riduzione di rischio osservata soprattutto per un'assunzione tempestiva (24 ore dal rapporto) del preparato. In virtù di tali dati la società tedesca di ginecologia ha recentemente segnalato come nel caso di richiesta di contraccezione d'emergenza il farmaco a base di UPA sia da considerare come prima scelta (21).

Poiché l'obiettivo primario della prescrizione di una contraccezione di supporto è abbassare il rischio di un eventuale concepimento, la valutazione su quale preparato sia in grado più efficientemente di ottenere questo risultato, unita alla tempestività d'intervento è responsabilità del medico attento (Figura 1).

Le responsabilità prescrittive della Contraccezione d'Emergenza

Qualora una donna abbia necessità di una prescrizione di CE il percorso non le risulta sempre facile. In una ricerca italiana su oltre 500 donne che si sono recate in un ambulatorio ginecologico universitario per richiedere la CE, nel 50% dei casi le donne venivano da altri centri in cui la prescrizione era stata loro negata e di questi centri, nel 20% dei casi, si trattava di consultori (22). È di recente cronaca il caso tedesco di una ragazza stuprata che si è vista negare la prescrizione di CE in ben due cliniche a Colonia. Molto spesso la negazione della prescrizione nasce da problematiche di coscienza, poiché da taluni questa pratica viene assimilata a un aborto. Seppure siano moltissime le Istituzioni scientifiche internazionali che si sono espresse chiarificando il ruolo meramente contraccettivo di tale metodica e assolutamente non abortivo, intendendo per aborto l'interruzione di una gravidanza impiantata (23), tuttavia il punto relativo alla possibilità di un latente effetto intercettivo (ossia legato a interferenze durante l'annidamento dell'embrione), seppure escluso da revisioni di organismi internazionali (23), è ancora per taluni oggetto di discussione. In tali setting l'ipotetica interferenza con l'impianto viene assimilata, come aborto di fatto, e questo spiega le reticenze prescrittive che si possono riscontrare, reticenze genericamente avallate dal ricorso alla cosiddetta "obiezione di coscienza". Tuttavia proprio grazie agli

avanzamenti scientifici e alle nuove evidenze sul tema, dopo i recenti fatti di cronaca precedentemente citati, il cardinale Karl Lehmann, arcivescovo di Magonza, in qualità di presidente della Commissione dottrinale, sulla base delle conoscenze scientifiche circa la disponibilità di nuovi farmaci ha delineato una valutazione morale della cosiddetta “pillola del giorno dopo” e successivamente tutta la Conferenza dei Vescovi Tedeschi ha recentemente ratificato che negli ospedali cattolici le donne vittime di uno stupro possono contare su doverosa assistenza medica, umana, psicologica e spirituale e nell’ambito dell’assistenza medica è prevista la possibilità di somministrare un contraccettivo di emergenza che abbia un effetto preventivo ma non abortivo (24). Tale posizione è stata poi accolta sia dalle comunità episcopali Spagnole sia Svizzere (25,26). In Italia, la Commissione Nazionale di Bioetica (2004) si è pronunciata sulla contraccezione di emergenza, sostenendo il diritto del medico di appellarsi alla “clausola di coscienza”. La “clausola di coscienza” è concetto più sfumato rispetto all’obiezione di coscienza. È riconosciuta dal nostro ordinamento giuridico, per quanto riguarda aspetti sanitari solo nei casi specifici di aborto, sperimentazione o procreazione medicalmente assistita, e non altri. Atteso che l’obiezione di coscienza è consentita dall’art. 91 L. 194/78, relativamente all’interruzione di gravidanza ossia “aborto” ma non per la “contraccezione”, risulta illegittimo il ricorso al citato articolo, non vertendosi in alcuna pratica abortiva e non può ritenersi consentito alcun rifiuto del medico motivato dal fatto di essere obiettore per le interruzioni di gravidanza. Del resto la clausola di coscienza, di cui all’art. 19 del Codice di deontologia medica, prevede che il medico al quale vengono richieste prestazioni che contrastino con la sua coscienza o il suo convincimento clinico possa rifiutare la propria opera. Tuttavia questo comportamento deve essere di non grave e immediato nocumento alla salute della persona assistita ed a una prestazione che l’ordinamento giuridico riconosce come dovuta (art. 1, Legge 405/75 “Istituzione dei consultori familiari”). Di conseguenza, nel caso in cui al medico sia richiesta la prescrizione di una contraccezione d’emergenza, in contrasto con la sua coscienza o il suo convincimento clinico, lo stesso non può limitarsi a esprimere la propria obiezione ma deve provvedere nell’ambito delle proprie responsabilità affinché la richiedente possa accedere con tempi e modalità appropriate alla prescrizione (ossia tempestivamente e senza effetti pregiudizievoli) poiché più tempo passa, più aumenta il rischio per la paziente di rimanere incinta. Ne consegue che il rifiuto in tali casi è illegittimo.

Che responsabilità potrebbe eventualmente ascriversi al medico nel caso in cui la donna restasse incinta a seguito di mancata prescrizione (o, nel caso di applicazione della clausola di coscienza, non si sia adoperato per una tempestiva prescrizione) del contraccettivo d’emergenza?

Per quanto riguarda il diritto civile, se la condotta del medico cagiona alla donna un danno ingiusto, secondo l’art. 2043 c.c., vi è obbligo di risarcimento. Per quanto riguarda il versante penale, qualora il medico si rifiuti di prescrivere la pillola per ragioni illegittime (ossia senza una giusta causa), potrebbe configurarsi l’abuso d’ufficio (ex art 323 c.p.). Il medico infatti è un “pubblico ufficiale” che in tal caso, “nello svolgimento delle sue funzioni o del servizio”, “in violazione di norme di legge o di regolamento”, “arreca ad altri un danno ingiusto”. In tema di abuso di ufficio, realizza l’evento del danno ingiusto ogni comportamento che determini un’aggressione ingiusta alla sfera della personalità per come tutelata dai principi costituzionali.

Potrebbe inoltre configurarsi un “rifiuto” di atti di ufficio (art. 328 c.p.), poiché il medico ha l’obbligo giuridico di impedire un evento dannoso per il paziente e la sua responsabilità concerne anche il ridurre il pericolo di danno. Una richiesta d’intervento come la CE, pur se non obiettivabile al momento come urgente, può diventare giustificabile in quanto esprime un rischio potenziale. La donna infatti, ricorre alla prestazione del sanitario proprio per impedire l’evenienza della gravidanza e quindi nella mancata assistenza risulta leso il diritto primario della persona all’autodeterminazione in materia di procreazione (che rientra tra i diritti fondamentali garantiti dagli artt. 2 e 3 della Cost. e trova fondamento nell’art. 13 Cost. che annovera tra le facoltà del diritto assoluto alla libertà personale anche quella di disporre del proprio corpo). Per meglio

chiarire, si lederebbe il diritto di non procreare, per esigere il quale la donna aveva chiesto accesso a un'efficace e tempestiva contraccezione d'emergenza.

Si avrebbe quindi un danno da nascita totalmente indesiderata (contro la volontà del genitore), rispetto alle pretese risarcitorie conseguenti alla non prescrizione di adeguati mezzi di contraccezione. La giurisprudenza ha affermato la risarcibilità, in via contrattuale ed extracontrattuale, in favore della donna, non solo del danno derivante dalla lesione del diritto alla salute, ma anche del “danno patrimoniale” (definito “indiretto”) derivante dagli oneri di mantenimento, educazione e istruzione della prole non desiderata, nonché del danno derivante dai “maggiori disagi affrontati per effetto della nascita avvenuta in un momento di difficoltà e di quello derivante “dagli ostacoli che i nuovi doveri verso il figlio abbiano portato alla realizzazione anche economica della coppia”.

Si è poi ritenuto che il danno risarcibile in conseguenza dell'illecito del sanitario sia non soltanto il “danno patrimoniale” consistente nei maggiori oneri gravanti sulla coppia per il mantenimento del figlio non voluto nei primi anni di vita, ma anche il “danno esistenziale” (da liquidarsi necessariamente in via equitativa stante l'impossibilità di dimostrarne il preciso ammontare) consistente nel radicale cambiamento delle abitudini di vita che la nascita di un figlio comporta per la coppia.

Infine, citiamo per conoscenza la possibilità di una pretesa risarcitoria dello stesso figlio, una volta che sia venuto in vita e abbia quindi acquistato la capacità giuridica per l'esistenza del c.d. “diritto a non nascere”.

Qualora inoltre la donna a seguito delle conseguenze di una mancata prescrizione dovesse essere costretta a un'interruzione volontaria di gravidanza, potrebbe richiedere al sanitario, cui ascrive imprudenza (per mancata prescrizione), i danni patrimoniali derivati dall'interruzione di gravidanza cui si è dovuta sottoporre, inclusa l'incapacità di attendere alle ordinarie occupazioni e/o attività lavorativa nonché eventuale stato psicologico di depressione, ansia ecc.

Analizziamo ora invece la responsabilità del medico nel caso in cui la donna sia rimasta incinta per una non efficacia del contraccettivo d'emergenza.

In generale si potrebbe sostenere che se la prescrizione è stata tempestiva, poiché la contraccezione d'emergenza riduce solo il rischio di potenziale fertilità di un rapporto non protetto ma non lo annulla del tutto, nel caso contemplato alcuna responsabilità potrebbe essere ascritta al medico, se di ciò ha informato la donna. Tuttavia la questione non è così semplice, stanti le evidenti diversità di efficacia nel ridurre tale rischio dimostrate dai due prodotti in commercio. I professionisti sanitari hanno l'obbligo deontologico di mettere in pratica le nuove conoscenze e competenze per offrire un'assistenza qualitativamente utile. E, secondo quanto iscritto nel Piano sanitario Nazionale 2010-13, garantire il diritto alla salute significa oltre che concretamente offrire i servizi, le attività e le prestazioni necessarie, contemporaneamente, assicurare che tali attività, servizi e prestazioni siano di qualità intrinsecamente elevata ed è una scelta strategica per il nostro sistema sanitario nazionale proprio il miglioramento e la qualificazione del personale dei servizi sanitari. Evidenze ormai assodate (dati pubblicati dal 2010) mostrano che a parità di tempo di intervento (assunzione di CE a distanza di 0-24 ore o 0-72 ore dal rapporto non protetto e quindi senza valutare l'estensione di indicazione alle 120 ore), le due molecole hanno dimostrato nel confronto diretto una diversa percentuale di rischio di fallimento: un 75% di possibilità di fallimento in più per il LNG nelle prime 24 ore e del 42% in più per l'intervallo 0-72 ore. La sicurezza dei due prodotti appare poi completamente confrontabile. Anche dal lato dei costi, seppure il prodotto farmaceutico a base di UPA appaia in termini di confronti diretti più costoso, tuttavia secondo una recente analisi di costo efficacia effettuata nel Regno Unito (27), UPA in realtà rappresenta un risparmio quale metodo di contraccezione d'emergenza ed è un'alternativa costo efficace rispetto al LNG. Poiché con l'utilizzo di UPA sono attese meno gravidanze indesiderate rispetto a LNG (0,92% la differenza in tasso di gravidanze calcolata) il servizio sanitario spende meno con UPA, rispetto al costo che

avrebbe appunto a seguito di una gravidanza indesiderata. Analoghi risultati in USA (28), con un risparmio per la società pari a 116,3 milioni di dollari in un anno.

Le due opzioni devono quindi essere prospettate alla donna correttamente, evidenziando le diversità in termini di rischio potenziale di fallimento. La donna a cui sia stato infatti prescritto il LNG, che subisca una mancanza di efficacia o meglio l'eccesso di fallimento rispetto al nuovo farmaco, in sede di eventuale contenzioso potrebbe addebitare al medico negligenza e imperizia (per errata prescrizione).

La questione attinente alla prescrizione del contraccettivo d'emergenza meno efficace chiama quindi fortemente in causa il tema del consenso, per le evidenti implicazioni sulla possibilità di scelta da parte della donna e la sua co-decisione libera e consapevole in relazione alle opzioni offerte dal sanitario. Anche questi aspetti possono fondare una pretesa risarcitoria. Nel caso invece di una prescrizione del contraccettivo con evidenze di minori possibilità di fallimento, a parità di condizioni, nessuna responsabilità potrà mai essere iscritta al medico in caso di mancanza di efficacia.

Il medico, chiamato alla prescrizione del contraccettivo d'emergenza, esegue infatti tale prestazione in ottemperanza ad una obbligazione derivante dal contratto di prestazione d'opera professionale stipulato tra lui, il paziente e la struttura sanitaria.

L'inesatta esecuzione della prestazione dovuta in base a tale contratto integra pertanto una fattispecie di inadempimento (art. 1218 c.c.) ed espone il medico e la struttura sanitaria alle conseguenze della responsabilità contrattuale (artt. 1223, 1225, 1226 e 1227 c.c.).

Informazione alla donna e corretto counselling

Il caso della contraccezione d'emergenza è estremamente esemplificativo di come sia sempre importante impiegare tempo e risorse per informare correttamente ed estesamente i propri pazienti. Nel caso di carente o errata informazione alla donna, la sua volontà di accettazione del piano terapeutico proposto, è "malformata" e il consenso è viziato, in quanto poggia su un corredo informativo che non ha consentito una corretta rappresentazione delle conseguenze e una scelta realmente ponderata nel suo reale interesse. Inoltre una carente informazione, e quindi le scelte successive ad essa conseguenti, possono esporre il medico a contenziosi medico legali nel caso che intervengano conseguenze negative per la salute fisica o psichica della donna.

\*Prof di Farmacologia Clinica. Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale

\*\*Patrocinante in Cassazione; Docente di Diritto Processuale Penale Campus University of Malta – Roma; Docente di Diritto Sanitario Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Per saperne di più

1. Magrini N, Traversa G, Raschetti R, Maestri E, Del Favero A, Montanaro N. La prescrizione di farmaci basata su prove di efficacia. In *La medicina delle prove di efficacia*. Ed Il Pensiero Scientifico 1997; 69 -84
2. Giangrande PH and McDonnell DP. The A and B isoforms of the Human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. In *Recent Progress in Hormon Research*. The Endocrine Society Ed 1999; 54:291-31
3. Liu T, Ogle TF. Signal transducer and activator of transcription 3 is expressed in the decidualized mesometrium of pregnancy and associates with the progesterone receptor through protein-protein interactions. *Biol Reprod*. 2002 Jul; 67(1):114-8
4. Hermanson O, Glass CK, Rosenfeld MG. Nuclear receptor coregulators: multiple modes of modification. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Mar; 13(2):55-60

5. Chauchereau A, Amazit L, Quesne M, Guiochon-Mantel A, Milgrom E. Sumoylation of the progesterone receptor and of the steroid receptor coactivator SRC-1. *J Biol Chem* 2003 Apr 4; 278(14):12335-43
6. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004 Feb; 25(1):45-71
7. Spitz IM, Progesterone antagonists and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids*. 2003 Nov; 68 (10-13):981-93
8. Spitz IM, Chwalisz K. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. *Steroids* 2000 Oct-Nov; 65 (10-11):807-15
9. Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, Lee YJ, Nieman LK. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogesterin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000 May;15 (5):1092-9
10. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995 Dec 7; 333(23):1517-21
11. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Emergency Contraception Clinical Effectiveness Unit August 2011 (Updated January 2012). Consultabile su <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUguidanceEmergencyContraception11.pdf>
12. WHO–Emergency Contraception Fact Sheet n° 244, revised Oct 2005, consultabile su <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs244/en/>
13. Novikova N, Wisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation - a pilot study. *Contraception* 2007;75:112–8
14. Gabriela Noé, Horacio B. Croxatto1, Ana María Salvatierra, Verónica Reyes, Claudio Villarroel, Carla Muñoz, Gabriela Morales, Anita Retamales. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation *Contraception* 81 (2010) 414–420.
15. 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 Dec;70(6):442-50)
16. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT., 2001; The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001 Mar; 63(3):123-9.
17. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Durán-Sánchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodríguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception*. 2001 Oct; 64(4):227-34
18. 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 Sep;25(9):2256-63
19. Crenin MD et al. Progesterone Receptor Modulator for Emergency Contraception A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* November 2006;108 (5):1
20. Glasier AF et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis *Lancet* 2010 DOI:10.1016/ S0140-6736(10)60101-8089-97
21. EC Update. Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin und (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V. - Update vom 4.2.2013. Consultabile su [http://www.dggef.de/resources/EC\\_update\\_18\\_5.2.2013.pdf](http://www.dggef.de/resources/EC_update_18_5.2.2013.pdf).
22. Bastianelli C, Farris M, Benagiano G. Reasons for requesting emergency contraception: a survey of 506 Italian women. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2005 Sep;10(3):157-63

23. ICEC- FIGO .Emergency Contraceptive Pills Medical and Service Delivery Guidelines. Third edition 2012. Consultabile su <http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2013/03/Medical-and-Service-Delivery-Guidelines-English-2012.pdf>
24. I vescovi tedeschi: dopo lo stupro solo farmaci non abortivi di Emanuela Vinai 22 febbraio 2013, Avvenire. Consultabile su <http://www.avvenire.it/Vita/Pagine/vescovi-tedeschi-dopo-lo-stupro-solo-farmaci-non-abortivi.aspx>
25. Pillola del giorno dopo in caso di stupro: sì anche dei vescovi spagnoli. Corriere della sera 26 feb 2013, consultabile su [http://www.corriere.it/esteri/13\\_febbraio\\_26/pillola-giorno-dopo-spagna\\_cf65756a-8036-11e2-b0f8-b0cda815bb62.shtml](http://www.corriere.it/esteri/13_febbraio_26/pillola-giorno-dopo-spagna_cf65756a-8036-11e2-b0f8-b0cda815bb62.shtml)
26. Vescovi svizzeri: sì a pillola giorno dopo in caso di stupro. Swissinfo.ch - Swiss Broadcasting Corporation. 6 marzo 2013 Consultabile su [http://www.swissinfo.ch/ita/rubriche/notizie\\_d\\_agenzia/mondo\\_brevi/Vescovi\\_svizzeri:\\_si\\_a\\_pillola\\_giorno\\_dopo\\_in\\_caso\\_di\\_stupro.html?cid=35156172](http://www.swissinfo.ch/ita/rubriche/notizie_d_agenzia/mondo_brevi/Vescovi_svizzeri:_si_a_pillola_giorno_dopo_in_caso_di_stupro.html?cid=35156172).
27. Thomas C M, Schmid R, Camerom S. Is it worth paying more for emergency Hormonal contraception? The cost-effectiveness of ulipristal acetate versus levonorgestrel 1,5 mg. J Fam Plann Reprod Health Care 2012;36(4);197-201
28. Bayer LL, Edelman AB, Caughey AB, RODriguez MI. The price of emergency contraception in the United States: what is the cost-effectiveness of ulipristal acetate versus single dose levonorgestrel?. Contraception 2012 doi 10.106/j. contraception2012.08.034

**Tabella 1. Studi di confronto tra UPA vs LNG**

	Farmaci e intervallo tempo assunzione considerato	Tipologia studio	Risultati popolazione mITT	Risultati popolazione valutabile per efficacia
Studio Crenin (19)	LNG 0,75 mg x2 UPA 50 mg non micronizzato Intervallo 0-72 ore	RCT Non inferiorità	LNG: tasso gravidanze 1.8%, (95% IC 0.9 – 2.7%) UPA: tasso gravidanze 1.5%, (95% IC 0.7– 2.4%)	LNG: tasso gravidanze 1.7% (95% CI 0.8 – 2.6%) UPA: tasso gravidanze 0.9% (95% IC 0.2– 1.6%)
Studio Glasier (20)	LNG 1,5 mg UPA 30 mg micronizzato Intervallo 0-72 ore (fino a	RCT, singolo cieco	Dati non disponibili	LNG: tasso gravidanze 2,6% (1,7–3,9) UPA: tasso gravidanze 1,8% (95% CI 1,0–3,0)



	120 nel trial)			
--	----------------	--	--	--

**Tabella 2. Metanalisi per UPA vs LNG**

	Gravidanze n/n(%)		Odds ratio (CI 95%)	P value
	Ulipristal	LNG		
Metanalisi (0-24 h)	5/584 (0.91%)	15/600 (2.5%)	0.35 (0.11- 0.53)	0.035
Metanalisi (0-72h)	22/1617 (1.4%)	35/1625 (2.2%)	0.58 (0.33- 0.99)	0.046

**Figura 1. Dati di sicurezza per UPA e LNG**

