

IMPROPRIA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA

http://www.fiamc.org/?attachment_id=8019



ASSUNZIONE ORALE DI PREPARATI ORMONALI IN
FASE POSTCOITALE, IMPROPRIAMENTE DETTA
“CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA”

(AMCI et AL.)

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 vorrebbe fare iniziare 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[®]), possano o meno prevenire il concepimento e siano, di conseguenza, compatibili o meno con le leggi del nostro Stato.

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

Ancora più importante è sapere se i “contraccettivi di emergenza” possano essere compatibili con i nostri principi, criterio alla base della libertà delle nostre scelte e della espressione di un consenso autenticamente consapevole e informato sia al loro utilizzo, sia alla loro prescrizione.

Sono numerose le pubblicazioni che evidenziano come il meccanismo d'azione sia uno dei criteri di fondo sui quali si basa la scelta fra i diversi metodi contraccettivi. Lo è per la donna e lo è per il medico. 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 e non può prescindere da una informazione corretta. ⁽¹⁻⁴⁾ Per approfondimento vedasi allegato 1.

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 ⁽⁵⁾ avvenuto nel periodo fertile del ciclo mestruale e cioè nei 4-5 giorni che precedono l'ovulazione e nel giorno dell'ovulazione stessa: 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 e i rapporti sono più frequenti, è il giorno che precede l'ovulazione, seguito dal giorno ancora precedente e da quello successivo: il giorno dell'ovulazione. ⁽⁶⁻⁹⁾ In questi stessi giorni è anche massima la frequenza di rapporti non protetti. ⁽¹⁰⁾

L'utilizzo di farmaci postcoitali costituisce un tentativo *in extremis* che si trova a fare i conti con almeno due dati di fatto. Il

primo: gli spermatozoi, già entrati nei genitali femminili, grazie al muco fertile hanno già attraversato il collo dell'utero e in buona parte, dopo pochi minuti, hanno già raggiunto la tuba; ⁽¹¹⁾ li attendono, quiescenti, la liberazione della cellula 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 tutto, nell'organismo femminile, 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. Nota

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.

La differenza sostanziale fra le due ipotesi è chiara: nel primo caso non si giunge al concepimento, nel secondo viene 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. Lasciamo da parte l'inserimento in utero delle spirali: il loro meccanismo d'azione è dichiaratamente anti-nidatorio.

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

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

L'Azienda produttrice (HRAPharma), ⁽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 l'ovulazione e quindi impediscono il concepimento, senza interferire in alcun modo con l'annidamento.

Nella realtà, invece, gli studi sperimentali evidenziano – e illustrarlo è lo scopo di questa relazione – che questi farmaci non sono in grado di prevenire il concepimento, se non quando vengono assunti proprio all'inizio del periodo fertile. Nei giorni fertili successivi, infatti, 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 più fertili del ciclo mestruale e sono anche quelli in cui statisticamente si concentra il maggior numero di rapporti sessuali e in cui si verificano il maggior numero di concepimenti.

E' illusorio, tuttavia, poter stabilire con certezza se la donna nel momento in cui richiede il farmaco sia nel primo dei giorni fertili oppure sia 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 non protetto) confonde la ricerca e la osservazione del muco. Anche i dosaggi dell'ormone LH, l'ormone che induce la liberazione dell'uovo, non sembrano in grado di individuare con precisione quanto si sia distanti dalla prossima ovulazione: livelli bassi potrebbero farci ritenere lontani dall'ovulazione, ma è impossibile essere certi che i suoi livelli non inizino a salire subito dopo il prelievo di sangue e nel momento in cui disporremo del referto essi potrebbero già essere più alti. Siamo infatti nel periodo pre-ovulatorio quando i livelli ormonali possono variare con grande rapidità.

Parimenti, la misurazione 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 la elevata variabilità interindividuale dei fenomeni.

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

- *Levonorgestrel (LNG, Norlevo®)*

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. 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 LNG agisce posticipando o inibendo l'ovulazione e che quindi preverrebbe 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) negli Statements ufficiali del 2008, del 2011 e del 2012: “How do Levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) work to prevent pregnancy?”. ⁽¹⁵⁾

In realtà, negli studi citati a sostegno di queste affermazioni, la maggioranza delle donne studiate ovula regolarmente dopo aver assunto il farmaco nei giorni della fase pre-ovulatoria avanzata e cioè nei giorni più fertili del ciclo. E anche quando si confronti il tasso di ovulazione o di ritardo ovulatorio (superiore a 5 giorni) in cicli in cui le pazienti abbiano assunto LNG oppure placebo, non si evidenziano differenze significative (rispettivamente OR 1,59; 95% I.C. 0,822-3,076; p=0,189 e OR 0,431; I.C. 95% 0,149-1,737. p=0,130). ⁽¹⁶⁾

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. ^(15,19-23) Ovviamente, però, una donna che assuma il farmaco nel primo giorno fertile, dopo un rapporto sessuale avvenuto da uno a tre giorni prima, lo assumerà inutilmente in quanto il rapporto era avvenuto in periodo non ancora fertile.

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

Va segnalato anche che LNG, assunto nei giorni fertili, è riportato essere 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. In uno studio, in particolare, ⁽²⁵⁾ oltre il 70% delle pazienti trattate con Norlevo nei giorni fertili preovulatori ovularono normalmente al momento previsto, senza però che poi comparisse alcuna gravidanza a seguito dei rapporti sessuali non protetti. Evidentemente la ragione del successo del Norlevo risiede in altro: le modificazioni indotte nell'endometrio.

Né vale, a dimostrare il contrario, quanto riportato negli studi di coorte che hanno confrontato i risultati della somministrazione del LNG prima e dopo l'ovulazione: mentre la somministrazione del farmaco in periodo pre-ovulatorio ha impedito la comparsa di gravidanze clinicamente evidenti con efficacia del 100%, nel gruppo che ha ricevuto LNG dopo l'ovulazione il tasso di gravidanze osservato è risultato essere quello atteso: 11/62 (17,7%) vs. 12,2/62 (19,7%). ^(26,27) Al di là del fatto che la dimensione del campione era cento volte inferiore alla numerosità richiesta per giustificare un corretto

confronto statistico, questi studi dimostrano con estrema chiarezza che è proprio la somministrazione del LNG nel periodo pre-ovulatorio a impedire che compaiano le gravidanze. E dal momento che l'ovulazione non viene impedita, e il concepimento può normalmente seguire, il meccanismo d'azione sarà necessariamente post-concezionale.

Effetti endometriali

Gli esperti della FIGO sostengono però che il LNG non impedisce l'annidamento e lo esplicitano negli statements già citati.⁽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 usate colture di endometrio luteinizzato prelevato esattamente cinque giorni dopo l'ovulazione, cioè nel periodo di sua massima recettività. In questo endometrio del tutto ospitale vengono depositati embrioni. In presenza di solo Progesterone ne aderiscono 10 su 17 (57%), mentre in presenza di LNG ne aderiscono meno: 6 su 14 (43%). La differenza non risulta significativa, ma per escludere che la differenza sia dovuta al caso, il numero di casi sarebbe dovuto essere dieci volte superiore.

Tuttavia, anche volendo accettare che il LNG, 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 LNG nei giorni fertili pre-ovulatori. La sola cosa che questi studi consentono di affermare è che il LNG, 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 FIGO.⁽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 compaiono i nomi: Vivian Brache, Anibal Faundes, Ian Fraser e James Trussell.

Vivian Brache è la prima Autrice di uno studio su UPA (ellaOne) sponsorizzato da HRA Pharma,⁽³⁴⁾ al termine del quale, confrontando l'efficacia di UPA e del LNG, essa 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"*.

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 il concetto è ribadito anche di recente, in uno studio che confronta i diversi metodi di "contraccezione d'emergenza".⁽³⁷⁾ Negli Statements, invece, di concerto con gli altri due Esperti della FIGO, Brache e Faundes sostengono esattamente il contrario 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*.

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. Ulteriori approfondimenti sugli ipotetici meccanismi d'azione sono riportati nella "Relazione tecnica" allegata.

- **Ulipristal Acetato (UPA, ellaOne®)**

L'Azienda produttrice, HRA Pharma, sostiene che Ulipristal, somministrato nel periodo fertile del ciclo mestruale, ha la capacità di posticipare l'ovulazione e quindi di impedire l'incontro tra 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 immutata anche se assunto fino a cinque giorni dopo il rapporto non protetto. (12)

Questa posizione ufficiale, che si basa sullo studio di Brache appena citato, (34) è fatta propria in toto e così divulgata da ICEC e FIGO (http://sigo.it/pdf/medical_service_delivery_guidelines.pdf (http://sigo.it/pdf/medical_service_delivery_guidelines.pdf)). (38)

Va ricordato che il concepimento può avvenire soltanto se il coito si è verificato nei cinque giorni pre-ovulatori e nel giorno dell'ovulazione, durante i quali il muco cervicale è favorevole 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, un progressivo aumento nei livelli di estrogeni (che iniziano già a rendere fertile il muco) induce un progressivo rilascio dell'ormone LH. Quest'ultimo, a sua volta, raggiunge valori di picco che si mantengono elevati per ore; l'ovulazione si verifica 24-48 ore dopo il picco, ma nel 20% delle donne anche tre giorni dopo (richiamiamo per approfondimenti al testo allegato, di cui in nota 1).

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

Effetti anti-ovulatori

Ciò premesso, vi è un unico studio che valuta l'efficacia di Ulipristal micronizzato (un'unica dose di 30 mg per os) sulla 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 somministrata immediatamente prima dell'ovulazione. (34) Questa conclusione è esplicitata con estrema evidenza sia nel titolo stesso dello studio, sia nel riassunto, sia nelle conclusioni.

Il numero di donne valutate è esiguo: 34; esse vengono suddivise in tre gruppi a seconda che ricevano Ulipristal prima che l'LH inizi ad aumentare, oppure durante la fase di incremento dell'LH, o ancora dopo che il picco dell'LH è stato raggiunto.

L'ovulazione risulta costantemente ritardata soltanto nelle otto donne trattate all'inizio del periodo fertile. Se l'LH ha già iniziato a crescere l'ovulazione è ritardata nel 78% dei casi: in 11 donne su 14 (tre donne ovulano e possono concepire). Nelle pazienti in cui il picco dell'LH è già avvenuto l'ovulazione è ritardata in un solo caso su 12: il 92% delle donne studiate quindi ovula.

Di più, nel paragrafo dei risultati, l'autrice stessa precisa che uno-due giorni prima dell'ovulazione il farmaco non ha alcuna capacità di impedirla 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 versus 1.31±0.48)”* □. 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 antiovulatoria.

E' dimostrato invece che ellaOne[®], assunta nel periodo più fertile del ciclo e cioè prima della ovulazione, non agisce con meccanismo anti-ovulatorio.

La sua capacità di inibire l'ovulazione è massima all'inizio del periodo fertile, ma si riduce progressivamente nei giorni fertili preovulatori, fino ad azzerarsi negli ultimi due giorni. 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. (39-42)

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

Per ulteriori approfondimenti si veda allegato 2.

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

Come sappiamo, nel suo studio su UPA 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 versus 1.31±0.48)*", il che evidenzia l'equivalenza fra UPA e placebo uno-due giorni prima dell'ovulazione.

Questo dato viene completamente stravolto da Gemzell-Danielsson e Laliktumar le quali, in due articoli del 2013 - rispettivamente alle pagine 302(44) e 93(45) - affermano che "*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, mentre invece si comporta come un placebo.

Le stesse parole in entrambi gli articoli, divulgate con il prestigio del Karolinska Institute.

Effetti endometriali

A conferma, l'assunzione di una sola dose di Ulipristal altera profondamente la recettività del tessuto, sia che essa avvenga a metà della fase follicolare, prima ancora che inizino i giorni fertili,(46) sia che essa avvenga a metà ciclo nei giorni immediatamente successivi all'ovulazione (a concepimento avvenuto), (47) sia che essa avvenga, infine, a metà della fase luteale,(48) proprio nei giorni in cui l'embrione dovrebbe impiantarsi. Viene meno l'espressione di quelle proteine che rendono l'organismo materno accogliente nei confronti del figlio il quale, non dimentichiamolo mai, geneticamente è altro dalla madre e verrebbe rigettato come corpo estraneo. Questi effetti sono sovrapponibili a quelli osservati dopo somministrazione di Mifepristone (RU486, Myfegyn[®]), ma UPA è efficace a dosaggi ancora inferiori.(32)

L'effetto inibitorio sulla maturazione dell'endometrio è diretto ed è legato alla 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. 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 di gran lunga 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 con cui si cerca di evitare l'ovulazione. La soglia di farmaco sufficiente per alterare l'endometrio, infatti, è inferiore a quella

richiesta per cercare di bloccare l'ovulazione.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾ 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 l'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 fino a cinque giorni da quel rapporto e quindi tre giorni dopo il concepimento? Si avrà esclusivamente un'azione anti-annidamento. ^(32,43)

Ma ancora segnaliamo, e con amarezza, la qualità dell'informazione erogata sempre dalla Gemzell-Danielsson del Karolinska Institute: in un articolo del 2013,⁽⁵⁵⁾ alla pagina 5, discutendo gli effetti di Ulipristal sull'endometrio quando viene somministrato nella fase luteale iniziale, essa 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. Contestualmente però l'autrice afferma 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"*). L'autrice dimentica o tace che ellaOne, 30 mg UPA micronizzato, equivale esattamente ai 50 mg di UPA non micronizzato⁽⁴⁰⁾ e di conseguenza non può che avere gli stessi effetti anti-nidatori sull'endometrio. Ma ciò che più colpisce, in questa sequenza, è che nello stesso articolo, poche pagine più avanti, alla pagina 9, al termine del paragrafo sulla efficacia contraccettiva, la stessa Gemzell-Danielsson riporta, e quindi riconosce, che 30 mg UPA micronizzato (ellaOne) equivalgono a 50 mg UPA non micronizzato.

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

Per ulteriori approfondimenti si veda allegato 3

Altri impieghi terapeutici di Ulipristal

Abbiamo sottolineato ripetutamente che gli effetti di Ulipristal e Mifepristone sono largamente sovrapponibili nell'apparato riproduttivo femminile.^(17,32,56-60)

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,⁽⁶¹⁾ 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;⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ 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 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. I due farmaci, tuttavia, condividono le stesse attività sia sullo sviluppo dei follicoli ovarici, sia sull'endometrio a dosaggi sostanzialmente sovrapponibili.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ Inoltre, sia Ulipristal^(65,66) sia Mifepristone,^(67,68) 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 stessi. 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 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 7 giorni dopo l'ovulazione e il concepimento, esattamente nei giorni in cui si perfeziona l'annidamento, determinano costantemente una mestruazione anticipata.^(48,69)

Questo dato andrebbe considerato con estrema attenzione nel decidere le modalità e i limiti di prescrizione dei preparati che contengono Ulipristal.⁽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: S23-7.
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. 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;333:1517-1521.
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. Trussel J, Rodriguez G, Ellertson C. New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1998;57:363-369.
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> (<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 (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 February 04, 2013. Accessed March 1, 2013 al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/001027/WC500023670.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf) ([http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Product Information/human/001027/WC500023670.pdf](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](http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2014/01/ICEC_MoA_Statement_3-28-12.pdf) ([http://www.cecinfo.org/custom-content/uploads/2014/01/ICEC MoA Statement 3-28-12.pdf](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, Hultenby 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, Odusoga 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): 112-8.
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): 486-92.
28. Lalitkumar P, Lalitkumar S, Meng C, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, et al. 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; 1-8. DOI: 10.1177/1933719113519178
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.escrih.eu/about-esc/news/how-do-levonorgestrel> (<http://www.escrih.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. 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 (http://sigo.it/pdf/medical_service_delivery_guidelines.pdf)
39. 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.
40. 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.
41. Creinin MD, Schlaff W, Archer DE, 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;34:196-7
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 antiprogesterin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000;15:1092-9.
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;93:2035-41.
48. Passaro MD, Piquion J, Mullen N, et al. Luteal phase dose-response relationships of the antiprogesterin CDB-2914 in normally cycling women. *Hum Reprod* 2003;18:1820-27.
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 antiprogesterins. *Endocrinology* 1999;140:1449-58.
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;68:1013-7.
51. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogesterational/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;88:277-88.
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;188:111-23.
 53. Gainer EE, Ulmann A. Pharmacologic properties of CDB(VA)-2914. *Steroids* 2003;68:1005-11
 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;63:523-30.
 55. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (S1):1-14. doi: 10.3109/09513590.2013.774591
 56. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Intervention for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001324.
 57. Taneepanichskul S. Emergency contraception with mifepristone 10 mg in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2009;92:999-1002.
 58. Bodensteiner KJ. Emergency contraception and RU-486 (mifepristone): do bioethical discussions improve learning and retention? *Adv Physiol Educ* 2012;36:34-41.
 59. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*;337:1058-64
 60. 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*;327:1041-4.
 61. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004;10:341-8.
 62. Hapangama DK, Brown A, Glasier AF, Baird DT. Feasibility of administering mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Hum Reprod* 2001;16:1145-50.
 63. 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:e27-9.
 64. Croxatto HB. Mifepristone for luteal phase contraception. *Contraception* 2003;68:483-8.
 65. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20.
 66. 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;40:858-74.
 67. 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;161:202-8.
 68. 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
 69. Shoupe D, Mishell DR, Jr, Page MA, Madkour H, Spitz IM, Lobo RA. Effects of the antiprogesterone RU 486 in normal women. II. Administration in the late follicular phase. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1421-6.

per una completa comprensione della fisiologia del ciclo mestruale si rimanda alla lettura primo capitolo del testo allegato, nella parte che descrive il ciclo mestruale: Bruno Mozzanega, "DA VITA A VITA – Viaggio alla scoperta della riproduzione umana". III ed riveduta e corretta, SEU, Roma, 2013

Levonorgestrel post-coitale (LNG-pc): meccanismo d'azione

Studio prodotto per l'Associazione Scienza & Vita

Extended Paper

-10 marzo 2014 –

Nicola Natale – Milano

Bruno Mozzanega – Padova

Chiara De Waure – Roma

Francesco Pagano -Varese

Renzo Puccetti – Pisa

INTRODUZIONE

La letteratura scientifica si è ampiamente dedicata ad indagare il meccanismo d'azione del Levonorgestrel post-coitale (LNG-pc). Il presente studio costituisce una valutazione ragionata delle evidenze.

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

Il LNG è uno steroide di sintesi con proprietà progestino-agoniste, androgeniche, privo di attività estrogeno-simile avente la formula chimica $C_{21}H_{28}O_2$ (Fig. 1).

Biodisponibilità: assunto per via orale il LNG è assorbito completamente senza essere soggetto a “first-pass” epatico.

Cmax: 14,1-19,1 ng/mL.

Tmax: 1,6-1,7 h.

Il LNG circolante per il 97,5-99% è legato all'albumina e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG).

Metabolismo: dopo l'assorbimento il LNG è metabolizzato prevalentemente a solfati e glucuronidi coniugati.

Emivita: 24-28 h.

Escrezione: il LNG è escreto nelle urine (45%) e nelle feci (32%) prevalentemente come glucoronide coniugati. La clearance metabolica può variare ampiamente con conseguente ampia variazione nelle concentrazioni plasmatiche.

Il LNG dimostra elevata affinità di legame per i recettori progestinici e per i recettori androgenici, l'affinità di legame è mantenuta, seppure in minore misura, dal metabolita 5 alpha-LNG. (1)

Le cellule bersaglio includono il tratto riproduttivo femminile, la ghiandola mammaria, l'ipotalamo e l'ipofisi.

Il LNG-pc è attualmente in commercio come compresse contenenti 0,75 e 1,5 mg di Levonorgestrel (LNG).

MECCANISMO D'AZIONE

1. Effetti sul muco cervicale

La somministrazione di d-norgestrel alla dose di 0,4 mg ha determinato in uno studio un incremento della viscosità del muco cervicale; tale effetto, osservabile a parte 3 ore dopo la somministrazione della sostanza, raggiunge il picco dopo 9 ore. Il tempo necessario perché questo si traduca in un effetto sulla capacità di penetrazione del muco cervicale da parte degli spermatozoi è di almeno 7 ore (2). Sebbene con minore efficienza rispetto al progesterone il d-norgestrel si è dimostrato capace di inibire la capacità di attraversare il muco cervicale da parte degli spermatozoi in un modello in vitro (3).

Tali modificazioni non sono state invece osservate in uno studio che ha utilizzato LNG alla dose di 1,5 mg, la sostanza e la posologia effettivamente indicata nella scheda tecnica, confrontandolo con la somministrazione di placebo (4).

L'azione del LNG-pc sul muco cervicale, se anche presente, riveste uno scarso significato clinico manifestandosi dopo ore dalla somministrazione del LNG che a sua volta avviene ore dopo l'esposizione al seme maschile da parte della donna. È infatti dimostrato che gli spermatozoi sono in grado di attraversare il muco cervicale e di raggiungere la tuba uterina già dopo pochi minuti dall'emissione del seme maschile (5).

2. Effetti sul pH uterino.

In uno studio la somministrazione di d-norgestrel alla dose di 0,4 mg ha determinato una alcalizzazione dell'ambiente uterino a partire dalla quarta ora dopo la somministrazione accompagnata dalla rapida scomparsa degli spermatozoi vitali dalla cavità uterina. L'innalzamento del pH si è mantenuto per due giorni (2).

Questo possibile meccanismo d'azione del LNG è riportato da un unico studio di piccole dimensioni. Se confermato, esso può costituire un meccanismo d'azione sia contraccettivo che abortivo. È stato infatti osservato che è verosimile che l'alcalizzazione intensa e prolungata si trasferisca anche all'ambiente tubarico e qui, in caso di fecondazione già avvenuta, l'innalzamento del pH potrebbe avere un effetto uccisivo per l'embrione appena formato (6).

3. Effetti sugli spermatozoi.

In uno studio condotto analizzando la reazione acrosomiale a varie concentrazioni e confrontandola con quella ottenuta incubando il preparato con fluido follicolare è stato dimostrato che il LNG incrementa la reazione acrosomiale, seppure in misura inferiore rispetto a quanto osservato mediante il fluido follicolare (7). In un successivo studio in vitro non è stato osservato alcun effetto sulla reazione acrosomiale da parte di tre differenti concentrazioni di LNG (8). Inoltre non è stata dimostrata alcuna riduzione degli spermatozoi adesi alla zona pellucida da parte di tre differenti concentrazioni di LNG (9). In un modello realizzato da preparati tissutali derivanti da salpingectomia incubati con o senza LNG non si è dimostrata alcuna variazione nel numero degli spermatozoi, nel numero degli spermatozoi adesi all'epitelio tubarico, né la reazione acrosomiale (10). Altri autori hanno confermato l'assenza di effetti del LNG sulla reazione acrosomiale, rilevando un effetto del LNG sulla motilità spermatica, sulla capacità dell'area di legame ed un'inibizione della fusione tra spermatozoo e ovocita soltanto a concentrazioni di 100 ng/mL, che rendono improbabile una significatività clinica di tali effetti (11).

Anche uno studio realizzato in vivo non ha evidenziato alterazioni nella reazione acrosomiale dopo somministrazione di LNG (3).

Sulla base di questi dati si può quindi ritenere altamente improbabile che gli eventuali effetti sull'attività spermatica del LNG-pc abbiano una qualche rilevanza clinica in vivo.

4. Effetti sull'ovulazione

L'ovulazione consiste nella espulsione di una cellula germinale femminile da un follicolo di Graaf rotto (12).

L'effetto esplicato dal LNG sul processo ovulatorio è stato indagato attraverso studi difficilmente assimilabili per la eterogeneità dei protocolli. In alcune ricerche il dosaggio ormonale è avvenuto soltanto su campioni urinari (13-15), in altri studi sono stati misurati i livelli ormonali sia nelle urine che nel plasma (16-19), talora senza monitoraggio ecografico (14). Complessivamente il LNG-pc ha dimostrato sull'attività ovarica riconducibili a quattro categorie:

1. Inibizione dell'ovulazione.
2. Ovulazione con interferenza sul picco pre-ovulatorio di LH.
3. Ovulazione con interferenza sulla concentrazione plasmatica di progesterone post-ovulatorio.
4. Ovulazione con interferenza sul picco di LH e concentrazione di progesterone.

Il LNG somministrato prima dell'ovulazione non si è dimostrato capace di impedire l'ovulazione in misura statisticamente significativa rispetto al placebo (17, 20) [tabella I].

Teoricamente la rottura follicolare potrebbe avvenire senza liberazione dell'ovocità, ma l'assenza di lisi del complesso ovocita-cumulo ooforo è ad oggi indimostrata (21).

La supposta capacità di ritardare l'ovulazione attribuita al LNG nelle revisioni è sì riportata (22), ma si riferisce a studi di modestissime dimensioni che hanno esplorato gli effetti post-coitali di associazioni estroprogestiniche contenenti 0,5-1 mg di LNG (23-26). L'unico studio che abbia indagato il ritardo ovulatorio non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra gruppo attivo e placebo [LNG 19/113, placebo 5/56. OR 1,244; I.C. 95% 0,504-3,069. $p=n.s.$] (17).

Gli studi dimostrano che il LNG è più efficace nell'impedire l'ovulazione se la somministrazione avviene quando il follicolo ovarico è di piccole dimensioni e le concentrazioni di LH non hanno ancora iniziato ad aumentare. Questo significa che l'effetto antiovulatorio del LNG si esplica in misura preponderante quando il rapporto sessuale avviene al di fuori della finestra fertile, oppure nella fase iniziale della finestra fertile, quando la probabilità di gravidanza clinicamente rilevabile con un singolo rapporto sessuale è bassa. A titolo di mero esempio la somministrazione del LNG nel terzo giorno prima del picco di LH, corrispondente a circa 4 giorni prima dell'ovulazione, interferisce con l'ovulazione quando la naturale probabilità di gravidanza con un singolo rapporto sessuale è del 2-7% secondo alcuni autori (27), o del 3% secondo altri (28).

La disfunzione ovulatoria, identificata nei meccanismi B, C, o D, si è verificata in percentuale significativamente maggiore nel gruppo attivo rispetto al gruppo placebo (17,20).

Per una corretta interpretazione del dato si deve considerare che la cosiddetta disfunzione ovulatoria non coincide con l'infedeltà dell'ovocita. Lo confermano i due studi citati in questo contesto. Nel primo studio condotto osservando 382 cicli quando il picco di LH era di ampiezza ridotta (25-42 UI/L) il tasso di gravidanze era del 5,6%, contro il 23% per livelli di LH maggiori di 42 UI/L (29). Nell'altro studio, a disegno retrospettivo, sono stati confrontati 84 ovociti in cui la fecondazione era avvenuta con successo rispetto a 41 in cui era fallita nell'ambito di procedure di fecondazione artificiale senza stimolazione ovarica, rilevando che vi erano differenze statisticamente significative dei valori di LH plasmatici [49 IU/L (I.C. 95% 43-58) negli ovociti fecondati contro 42,5 IU/L (I.C. 95% 36,5-47)] (30). L'incertezza circa la rilevanza clinica da attribuire ai bassi livelli di LH preovulatori è rafforzata dall'osservazione che nello studio in questione le concentrazioni di LH rilevate nel gruppo di donne con ovociti non fecondati erano pressoché sovrapponibili a quelle riscontrate nel gruppo di donne trattate con placebo nello studio di Croxatto et al. (17). Negli studi condotti sul LNG la disfunzione ovulatoria era identificata quando il picco di LH era <21 UI/L (17,20). L'insieme di questi dati non esclude quindi la possibilità che in presenza di bassi valori di LH l'ovocita liberato possa essere fecondato; essi provano semplicemente che in presenza di bassi livelli di LH è più bassa la probabilità di osservare un embrione precoce vitale, senza sapere se l'ostacolo si situò ad un livello precedente o successivo rispetto all'eventuale fecondazione. Teoricamente infatti l'ovocita non luteinizzato mantiene una sua capacità di essere fecondato, almeno secondo studi condotti in vitro su modello di primate (31).

Il secondo elemento costitutivo della cosiddetta disfunzione ovulatoria è la ridotta o assente crescita dei livelli di progesterone.

A questo proposito una prima considerazione metodologica impone di puntualizzare che il mancato o ridotto

incremento dei livelli progestinici costituisce in realtà non un vero evento ovulatorio, ma piuttosto post-ovulatorio, determinato dalla assente o ridotta produzione di progesterone da parte delle cellule luteiniche del corpo luteo.

Il deficit di progesterone indotto da somministrazioni del LNG prima dell'ovulazione può teoricamente costituire un elemento ostativo dello sviluppo embrionale (32;33), come anche confermato dall'interferenza impiantatoria derivante da insufficiente produzione progestinica (34) e dall'espressione recettoriale progestinica (35).

5. Effetti sull'endometrio

Il razionale di questi studi si fonda sulla ricerca di eventuali modificazioni strutturali o funzionali dell'endometrio potenzialmente in grado di ridurre la probabilità di annidamento e di sopravvivenza dell'embrione a causa di un insufficiente sostegno vitale. Il corretto inquadramento di questi studi presuppone la consapevolezza che sono ancora numerosi gli aspetti da chiarire circa i delicatissimi meccanismi che regolano e consentono questa fondamentale tappa del processo di sviluppo embrionale.

In uno studio effettuato utilizzando un dosaggio di 0,75 mg di LNG somministrato per 4 giorni suddividendo il campione di 72 donne secondo il momento del ciclo, gli autori hanno evidenziato minime alterazioni dell'endometrio (36).

In un altro studio gli autori hanno evidenziato un'alterazione delle integrine $\alpha 1$ e $\alpha 2$ endometriali dopo somministrazione di LNG due giorni dopo il picco di LH, risultato interpretato dagli autori come meccanismo ostativo nei confronti dell'impianto embrionale (37).

In un differente studio di piccolissime dimensioni (soltanto 3 soggetti) la somministrazione di alte dosi di LNG ha determinato notevoli alterazioni della struttura endometriale evidenziate mediante osservazione al microscopio elettronico (38).

Altri autori hanno dimostrato che la somministrazione di LNG alla dose di 0,75 mg per 4 volte è in grado di indurre una riduzione dei recettori per il progesterone A e B a livello dell'epitelio ghiandolare uterino, ma non del mRNA che codifica per tali proteine. Oltre a questo gli autori hanno individuato un incremento del Fattore di Inibizione Leucemico (LIF), una glicoproteina appartenente alle IL-6 con funzioni non completamente elucidate, e del suo mRNA a livello dello stroma endometriale. Tali effetti non sono stati invece riscontrati con la somministrazione vaginale del LNG. Inoltre non sono state dimostrate alterazioni negli altri parametri esplorati: Recettori per gli estrogeni $\text{ER}\alpha$ e $\text{ER}\beta$, per gli androgeni, mucina I, IL-1 β , LIF, VEGF, COX-2, TNF- α , integrina $\text{V}\alpha 3$. Bassi livelli di LIF sono stati associati ad incremento del rischio abortivo, ma vi sono evidenze anche contrarie derivanti da esperienze di fecondazione in vitro che mostrerebbero un incremento dei fallimenti quando LIF ricombinante è aggiunto al mezzo (39). L'interpretazione delle modificazioni rilevate fornita dagli autori è a sfavore di una evidente riduzione della recettività endometriale.

In un altro studio condotto somministrando 1,5 mg di LNG in due dosi di 0,75 mg ciascuna il preparato istologico ottenuto nel periodo peri-impiantatorio dalle 12 donne osservate non ha dimostrato alterazioni nei parametri osservati: $\text{ER}\alpha$ integrina, $\text{ER}\beta$ integrina, ciclossigenasi-1, ciclossigenasi-2, recettori del progesterone, Agglutinina Dolichos biflorus e pinopodi (13). Tuttavia si deve rilevare come nello stesso studio quando il LNG è stato somministrato due giorni dopo il picco di LH, l'endometrio è risultato istologicamente normale in 3/6 donne, asincrono in 2/6 e insufficiente per la valutazione in 1/6.

In un differente studio gli autori hanno somministrato LNG alla dose di 0,75 mg. per due volte in diversi momenti del ciclo delle donne arruolate (16):

Gruppo A, 15 donne, LNG somministrato il decimo giorno del ciclo, quindi verosimilmente ben prima dell'ovulazione.

Gruppo B: 11 donne, LNG somministrato il giorno del picco di LH.

Gruppo C: 11 donne, LNG somministrato due giorni dopo il picco di LH.

Gruppo D: 8 pazienti, LNG somministrato 2-4 giorni dopo il picco di LH.

Gli autori riferiscono che l'istologia endometriale è risultata normale in tutti i casi di ciclo ovulatorio. È stato però osservato che tali risultati escludono 9 casi su 33; di questi 3 appartenevano al gruppo A (non è stato quindi valutato nessun endometrio dei pazienti che in quel gruppo avevano ovulato), 5 al gruppo D (50% di quelli che avevano ovulato, che nei campioni esaminati dimostrarono un endometrio fuori fase) e 1 al gruppo B. Di conseguenza la normalità dell'endometrio si riferiva a somministrazioni del LNG avvenute al momento dell'ovulazione o dopo di essa (21).

In un ulteriore studio sono stati confrontati gli effetti sull'endometrio osservati nel settimo od ottavo giorno dal picco ovulatorio derivanti dalla somministrazione di placebo e di 1,5 mg di LNG in unica soluzione entro 24 ore dall'ovulazione in 8 donne (40). Gli autori non hanno rilevato differenze significative tra il gruppo attivo e il gruppo di controllo nel quadro istologico e nei livelli di progesterone. Inoltre dei 20.736 geni esaminati dal tessuto endometriale sono state osservate differenze significative per 15 sequenze trascritte con aumento di 5 e diminuzione di 10. L'analisi multicriteriale non ha evidenziato differenze significative nella espressione genetica complessiva della popolazione attiva rispetto a quella esposta a placebo. Secondo gli autori le differenze identificate non sono quantitativamente e qualitativamente coerenti con un effetto antinidatorio del LNG. Si deve però ricordare la piccolissima ampiezza del campione di questo studio (8 soggetti) e il protocollo impiegato, la somministrazione post-ovulatoria del LNG, che non consente di estendere le conclusioni a quei casi in cui la somministrazione preovulatoria del LNG non previene la rottura follicolare, ma interferisce con la produzione di progesterone post-ovulatoria.

Altri autori hanno esplorato l'effetto della somministrazione del LNG-pc sulla glicodelina, una glicoproteina che si presenta in 4 isoforme distinte:

- glicodelina-A, prodotta dall'epitelio ghiandolare e del lume dell'endometrio dietro stimolazione progestinica. Esplica azione immunosoppressiva e contribuisce ad inibire il legame prematuro tra spermatozoo ed ovocita.
- glicodelina-S, presente nel plasma seminale. Evita che la capacitazione degli spermatozoi avvenga prima dell'attraversamento della cervice uterina.
- glicodelina-F, prodotta dalle cellule luteinizzate della granulosa ovarica e presente nel liquido follicolare prima dell'ovulazione e nel secreto tubarico. Inibisce la prematura reazione acrosomiale ed il legame dello spermatozoo con l'ovocita.
- glicodelina-C, prodotta dalle cellule del cumulo ooforo per modifica delle isoforme A ed F. Facilita il legame tra spermatozoo ed ovocita (41).

Un'alterazione del delicato equilibrio che regola l'espressione delle varie forme della glicodelina potrebbe sostenere almeno in parte l'efficacia del LNG-pc. In particolare l'attenzione dei ricercatori si è concentrata sulla glicodelina-A la cui azione immunosoppressiva è fondamentale per la tolleranza immunologica da parte della madre nei confronti del concepito nella fase impiantatoria dell'embrione e raggiunge il picco di espressione dopo 8-10 giorni dall'ovulazione, esattamente nella fase dell'annidamento.

In uno studio è stata dimostrata una secrezione anticipata di glicodelina-A, effetto interpretabile come antifecondativo, ed una ridotta presenza della molecola a livello endometriale, effetto assumibile come antinidatorio. Tali risultati venivano riscontrati dagli autori soltanto nel gruppo di donne che aveva ricevuto il LNG 3-4 giorni prima dell'inizio del picco di LH, cioè 4,5-5,5 giorni prima dell'ovulazione, un momento in cui la somministrazione di LNG è pressoché inutile, dato che il rapporto sessuale, necessariamente avvenuto prima,

ha probabilità di essere fecondante prossime allo zero. Quando invece la somministrazione del LNG avveniva più in prossimità dell'ovulazione, i ricercatori non erano stati in grado di evidenziare alcuna modifica nell'assetto della glicodelina-A (42).

In un altro studio gli autori hanno dimostrato che l'inappropriata secrezione di glicodelina può verificarsi anche quando il LNG viene somministrato 2 giorni prima che l'LH inizi a crescere, cioè circa 3 giorni e mezzo prima dell'ovulazione, in particolare allorquando fallisce il blocco dell'ovulazione (43).

Secondo i risultati ottenuti in un differente studio non è stata notata alcuna differenza nella concentrazione di glicodelina-A nel liquido di lavaggio uterino effettuato 24-48 ore dopo la somministrazione del LNG avvenuta 12-36 ore dopo il rapporto sessuale ed una normale espressione della glicodelina nelle biopsie endometriali, ma con un numero di casi a 48 ore considerato insufficiente per l'analisi (4).

Anche secondo un altro studio in cui sono stati confrontati i risultati ottenuti da 14 donne trattate con 1,5 mg di LNG con quelli derivanti da un gruppo di controllo di 11 donne le biopsie endometriali non evidenziano alterazioni temporali nella espressione della glicodelina-A endometriale (44). I risultati devono essere altresì interpretati alla luce del fatto che non è stata rilevata alcuna differenza nei livelli di progesterone tra gruppo attivo e gruppo controllo al momento del prelievo biotico.

Altri autori hanno cercato di investigare eventuali effetti antinidatori del LNG depositando in vitro gli embrioni umani su un modello tridimensionale di tessuto endometriale incubato con mifepristone, LNG o placebo e misurando la capacità di adesione dell'embrione a tale preparato (45). Nessuno dei 15 embrioni messi in coltura con mifepristone è riuscito ad aderire al tessuto endometriale, mentre ciò è avvenuto in 6 casi su 14 (43%) in presenza di LNG ed in 10 casi su 17 (59%) in presenza di placebo. Poiché non vi era differenza statisticamente significativa tra la percentuale di adesione in presenza di LNG e quella rilevata incubando il preparato con placebo, gli autori hanno concluso che *"questo studio indirettamente ha mostrato che il levonorgestrel non ha effetto sulla blastocisti umana in termini di vitalità"* (45). Gli autori inoltre nella discussione rafforzano le implicazioni etiche dei risultati ottenuti affermando: *"Questo studio apre una più ampia via nell'accettare l'uso di una sostanza per la regolazione della fertilità impiegata routinariamente, il levonorgestrel, da parte di vari gruppi dal momento che non influisce sull'attaccamento dell'embrione alla madre"* (45).

Una corretta valutazione dei risultati dello studio non consentono però di trarre le conclusioni presentate dagli autori. L'endometrio infatti non è stato esposto al LNG nella fase pre-ovulatoria o peri-ovulatoria come avviene nella realtà per cercare di inibire l'ovulazione. I soggetti esaminati non avevano assunto il LNG durante la finestra di fertilità, pertanto i prelievi biotici, essendo stati effettuati nella fase luteale di normali cicli non trattati, non sono rappresentativi dell'endometrio delle donne che assumono il LNG-pc (21). Il secondo problema metodologico che inficia la interpretazione dei risultati da parte degli autori consiste nella insufficiente potenza statistica del campione da loro esaminato. Per affermare infatti che la differenza del 16% (59% vs. 43%) non è statisticamente significativa in uno studio in cui la popolazione è per il 55% nel gruppo placebo e nel 45% nel gruppo attivo, sarebbero serviti complessivamente 333 osservazioni e non 31 (46). Le 31 osservazioni complessive dello studio sono adeguate infatti a considerare statisticamente significativo un tasso di adesione non superiore al 6,5%, corrispondente a 0,065 adesioni.

6. Effetto tubarico

Il LNG è in grado di interferire con l'attività mioelettrica e ciliare tubarica (47). Teoricamente tale interferenza potrebbe tradursi sia in un effetto contraccettivo per ostacolo all'incontro dei gameti, sia in un effetto abortivo per interferenza con il raggiungimento della cavità uterina da parte dell'embrione. In questo secondo caso si dovrebbe assistere ad un incremento di rischio di gravidanza ectopica nelle gravidanze che si instaurano nonostante l'assunzione del LNG-pc. Nonostante numerosi case-reports di gravidanze ectopiche seguite

all'assunzione del LNG-pc (48-51), una revisione sistematica della letteratura ha indicato una percentuale di rischio di gravidanza ectopica dell'1%, cioè non statisticamente maggiore rispetto al rischio rilevato nella popolazione generale (52). In un recente studio di coorte condotto su 55 donne con gravidanza tubarica esposte o non esposte al LNG-pc, gli autori non hanno evidenziato differenze significative nella espressione tubarica e a livello dei villi corionici di alcuni possibili regolatori implicati nei cambiamenti fisiopatologici della gravidanza tubarica (ERs, PRs, LIF, VEGF, iNOS, CB1) (53).

7. Somministrazione del LNG prima o dopo l'ovulazione

Un altro percorso utilizzato per indagare la capacità di interferenza del LNG-pc sullo sviluppo dell'embrione è quello del confronto di efficacia della molecola somministrata prima o dopo l'ovulazione.

Un primo studio è stato condotto su modello animale di primate (54). Gli autori hanno confrontato il tasso di gravidanze ottenute somministrando LNG per via sottocutanea od orale in vari momenti rispetto all'ovulazione con quello ottenuto somministrando all'animale placebo. Non avendo rilevato differenze statisticamente significative nel tasso di gravidanza quando il LNG veniva somministrato dopo l'ovulazione sia rispetto al gruppo placebo, sia rispetto alle gravidanze ottenute somministrando il LNG prima dell'ovulazione, gli autori hanno concluso che il LNG-pc non possa agire sullo sviluppo dell'embrione una volta che la fecondazione si sia verificata. Si deve notare che nel testo del lavoro gli autori indicano di avere impiegato in 7 cicli il LNG ed in 3 cicli il placebo nel primo giorno luteinico, corrispondente in realtà con il giorno dell'ovulazione nella tabella II dello stesso studio. Secondo i risultati dello stesso studio il LNG ha soppresso l'ovulazione in 4 cicli, ha ritardato l'ovulazione nei restanti 8 cicli quando somministrato a scimmie con diametro follicolare inferiore a 5 mm. Per diametri follicolari maggiori il LNG non ha soppresso né ritardato l'ovulazione in nessun caso. Complessivamente il tasso di gravidanze ottenuto è stato di 13/24 cicli somministrando il LNG, esattamente lo stesso numero del tasso di gravidanze ottenuto impiegando il placebo. Se questi dati dovessero essere trasferiti all'umano se ne dovrebbe quindi concludere la completa inefficacia del LNG-pc. È stato inoltre osservato che nello studio non è riportata alcuna analisi di potenza statistica (55). A tale critica gli autori hanno risposto ammettendo che il loro studio è in grado di soddisfare i criteri per identificare soltanto una riduzione del 20% delle gravidanze con una potenza del 70% ad una significatività inferiore allo 0,05% (56).

Successivamente è stato valutato il numero di gravidanze cliniche (intese come le gravidanze in atto a 6 settimane rispetto al giorno delle mestruazioni precedenti) in un campione di donne a cui il LNG-pc veniva somministrato identificando (mediante misurazione di progesterone, LH ed estradiolo ed un'accuratezza stimata del modello pari all'80%) il giorno dell'ovulazione assunto come giorno 0 (57). Delle 99 donne arruolate soltanto 51 ebbero il rapporto sessuale all'interno della finestra di fertilità nessuna delle 4,15 gravidanze attese è stata osservata quando il LNG è stato somministrato prima dell'ovulazione, mentre quando il LNG è stato somministrato dopo l'ovulazione, delle 3,45 gravidanze cliniche attese ne sono state osservate 3. Secondo gli autori questi risultati escludono che il LNG possa esplicare un qualche ruolo dopo la fecondazione. In questo studio lo stato di gravidanza veniva registrato mediante contatto telefonico effettuato 4-6 settimane dopo (non si capisce dal testo se dopo la somministrazione del LNG, oppure se dopo il giorno delle mestruazioni precedenti). Per la insufficiente potenza statistica del campione e per l'accertamento dell'end-point in maniera difforme dai criteri standardizzati (28), le conclusioni dello studio consentono di concludere che il LNG-pc ha maggiore efficacia quando somministrato prima dell'ovulazione, ma non consentono di affermare che non abbia alcuna efficacia quando somministrato dopo l'ovulazione.

Un successivo studio con simile disegno sperimentale ha implementato la capacità d'identificare il momento dell'ovulazione aggiungendo al monitoraggio ormonale quello ecografico (58). Anche in questo caso tra le 103 donne in cui il LNG fu somministrato prima dell'ovulazione nessuna delle 16 gravidanze attese fu osservata, mentre tra le 45 donne in cui il LNG fu somministrato dopo l'ovulazione gli autori registrarono 8,0 gravidanze rispetto alle 8,7 attese, una differenza statisticamente non significativa e tale da indurre gli autori ad affermare

che i risultati sono incompatibili con un effetto post-fertilizzativo del LNG. Anche in questo studio lo stato di gravidanza è stato rilevato mediante intervista telefonica effettuata al momento del giorno della presunta mestruazione e non a 42 giorni dalla precedente mestruazione come da definizione di gravidanza clinica. Inoltre gli autori riferiscono che nel gruppo di donne a cui il LNG è stato somministrato prima dell'ovulazione, nessuna gravidanza è stata osservata nonostante la rottura follicolare si sia verificata nell'80% dei casi. I due studi, avendo disegno sperimentale compatibile, consentono la cumolazione dei risultati [Tab. II]. Per la corretta interpretazione di tali studi si deve tenere in considerazione i seguenti elementi:

1. Ancora una volta i risultati non consentono di escludere possibili effetti post-fertilizzativi del LNG-pc. Si deve infatti considerare che anche in questo caso lo studio non contiene un'analisi di potenza statistica e quindi non può escludere una bassa incidenza di effetto post-fertilizzativo (59). Nell'analisi cumulativa dei dati affermare che la differenza nel numero di gravidanze osservate (dal 19,7% al 17,7%) sia soltanto da attribuire al caso richiede un numero di osservazioni pari a 6065, una cifra mille volte più grande di quella impiegata. Nello stesso modo l'ampiezza del campione avrebbe identificato come statisticamente significativo rispetto al predetto il verificarsi di non più di 4 gravidanze sulle 12,2 attese (OR = 0,282; 95% I.C. 0,086-0,926); quando somministrato dopo l'ovulazione su 62 donne, il LNG si sarebbe cioè dimostrato efficace solo evitando il 71,8% delle gravidanze, un livello superiore all'efficacia complessiva della molecola (60).
2. Somministrato in fase preovulatoria non sono chiari i meccanismi attraverso cui il LNG-pc abbia dimostrato efficacia del 100% nel prevenire le gravidanze a fronte di un 78% (95% I.C. 71,5-84,5%) di efficacia considerando l'effetto massimo derivante da inibizione dell'ovulazione e disfunzione ovulatoria (17;20). Considerando in modo complessivo i due studi aventi disegno sperimentale compatibilmente omogeneo (46;47), tra le 137 donne a cui il LNG-pc è stato somministrato prima dell'ovulazione, si sono registrate 0 gravidanze sulle 20,2 attese in assenza di trattamento. In base al solo effetto antiovulatorio del LNG il numero di gravidanze sarebbe invece dovuto essere 4,4 (95% I.C. 3,1-5,7).
3. Gli studi confrontano le gravidanze in un gruppo di donne trattato con LNG-pc rispetto al numero delle gravidanze attese secondo un modello costruito su un numero di casi molto esiguo, con intervalli di confidenza molto ampi, sia per il calcolo dei concepimenti, fornito dagli autori (61), che per il calcolo delle gravidanze cliniche, non fornito dagli autori, ma per loro stessa ammissione, comunque "molto ampio" (28).
4. Le curve adottate per stimare le gravidanze attese sono state successivamente rivalutate al rialzo (62).
5. Le probabilità di gravidanza sono inoltre condizionate dall'età della donna (27). Le curve di riferimento per calcolare la probabilità di gravidanza in relazione al giorno del rapporto sessuale sono state costruite utilizzando come campione 221 donne la cui età era maggiore dei 30 anni nel 64% del campione e compresa per l'80% del campione tra i 26 e i 35 anni (range 21-42 anni; media 30 anni) (61). Nello studio definitivo gli autori non forniscono dati circa l'età del campione studiato, ma nella versione provvisoria in cui si riportano i dati di 122 casi sui 148 finali (82,4% del campione finale), essi riferiscono che l'età del loro campione è così composta: il 48% aveva 18-21 anni, il 35% tra 22 e 27 anni e il 17% tra 28 e 38 anni (63). È quindi probabile che la popolazione studiata avesse delle probabilità di gravidanza superiori rispetto a quelle indicate come attese.

8. La perdita di efficacia con il ritardo nella somministrazione

Tra gli argomenti a sostegno della mancanza di un contributo post-fertilizzativo all'efficacia del LNG-pc si è ritenuto fosse incluso anche la riduzione di efficacia del preparato con il passare del tempo rispetto al rapporto sessuale. Benché tale effetto sia stato dimostrato in diversi studi (64-69), si deve sottolineare che la decrescita temporale di efficacia non è stata rilevata in altri studi (70-73), oppure è risultata dubbia (74). Nell'analisi cumulativa dei casi esaminati in 4 studi commissionati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità gli autori hanno rilevato la stessa efficacia per somministrazioni del prodotto entro 96 ore dall'atto sessuale e riduzione

di efficacia soltanto in quinta giornata (75).

CONCLUSIONE

A causa della mancanza di un indicatore di vitalità embrionale precoce, della scarsa qualità degli studi, caratterizzati da difformità nei protocolli, dimensioni del campione inadeguate, e dei risultati in molti casi contrastanti, l'assenza di effetti post-fertilizzativi (microabortivi) da parte del LNG-pc è attualmente indimostrata.

Bibliografia:

1. Lemus AE, Vilchis F, Damsky R, Chávez BA, García GA, Grillasca I, Pérez-Palacios G. Mechanism of action of levonorgestrel: in vitro metabolism and specific interactions with steroid receptors in target organs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992; 41(3-8): 881-90.
2. Kesseru E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974;10:411-24
3. Kesserü E, Camacho-Ortega P, Laudahn G, Schopflin G. In vitro action of progestogens on sperm migration in human cervical mucus. *Fertil Steril.* 1975; 26(1): 57-61.
4. do Nascimento JA, Seppala M, Perdigão A, Espejo-Arce X, Munuce MJ, Hautala L, Koistinen R, Andrade L, Bahamondes L. In vivo assessment of the human sperm acrosome reaction and the expression of glycodeclin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod.* 2007; 22(8): 2190-5.
5. Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. *Human Reproduction Update.* 2006; 12(1): 23-37.
6. Kahlenborn C, Severs WB. Dr. Kahlenborn, on emergency contraception. <http://www.fiamc.org/bioethics/dr-kahlenborn-on-emergency-contraception/> (accesso del 1-3-2013).
7. Bahamondes L, Nascimento JA, Munuce MJ, Fazano F, Faúndes A. The in vitro effect of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa from fertile men. *Contraception.* 2003; 68(1): 55-9.
8. Brito KS, Bahamondes L, Nascimento JA, de Santis L, Munuce MJ. The in vitro effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception.* 2005; 72(3): 225-8.
9. Munuce MJ, Nascimento JA, Rosano G, Faúndes A, Saboya-Brito K, Bahamondes L. In vitro effect of levonorgestrel on sperm fertilizing capacity and mouse embryo development. *Contraception.* 2005; 72(1): 71-6.
10. Hermann A, Bahamondes MV, Fazano F, Marchi NM, Ortiz ME, Genghini MH, Croxatto HB, Bahamondes L. In vitro assessment of some sperm function following exposure to levonorgestrel in human fallopian tubes. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Jan 30;10:8.
11. Yeung WS, Chiu PC, Wang CH, Yao YQ, Ho PC. The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception.* 2002; 66(6): 453-7.
12. The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetric-Gynecologic Terminology.* Hughes EC ed. F.A. Davis Company. Philadelphia, 1972. pp. 293, 302.
13. Marions L, Hulténby K, Lindell I, Sun X, Ståbi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol.* 2002; 100(1): 65-71.
14. Hapangama D, Glasier AF, Baird DT. The effects of peri-ovulatory administration of levonorgestrel on

the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63: 123-9.

15. Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception* 2004; 69: 373-7.
16. Durand M, del Carmen Cravioto M, Raymond EG, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa M, Castell-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanisms of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64: 227-34
17. 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: 442-50.
18. Okewole IA, Arowojolu AO, Odusoga OL, Oloyede OA, Adeleye OA, Salu J, Dada OA. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception*. 2007; 75: 372-7.
19. Croxatto HB, Devoto L, Durand M, Ezcurra E, Larrea F, Nagle C, Ortiz ME, Vantman D, Vega M, von Hertzen H. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63: 111-21
20. Massai MR, Forcelledo ML, Brache V, Tejada AS, Salvatierra AM, Reyes MV, Alvarez F, Faúndes 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(2): 434-9.
21. Mozzanega B, Cosmi E. How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some considerations. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(6): 439-42.
22. Trussel J, Jordan B. Mechanism of action of emergency contraceptive pills. *Contraception*. 2006; 74: 87-89.
23. Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of postcoital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 738-44.
24. Ling WY, Robichaud A, Zayid I, Wrixon W, MacLeod SC. Mode of action of dl-norgestrel and ethinylestradiol combination in postcoital contraception. *Fertil Steril* 1979; 32: 297-302.
25. Rowlands S, Kubba AA, Guillebaud J, Bounds W. A possible mechanism of action of danazol and an ethinylestradiol/norgestrel combination used as postcoital contraceptive agents. *Contraception* 1986; 33: 539-45.
26. Croxatto HB, Fuentalba B, Brache V, et al. Effects of the Yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002; 65: 121-8.
27. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2002; 17(5): 1399-403.
28. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Post-ovulatory ageing of the human oocyte and embryo failure. *Hum Reprod*. 1998; 13(2): 394-7.
29. Cohlen BJ, te Velde ER, Scheffer G, van Kooij RJ, Maria de Brouwer CP, van Zonneveld P. The pattern of the luteinizing hormone surge in spontaneous cycles is related to the probability of conception. *Fertil Steril*. 1993; 60(3): 413-7.
30. Verpoest WM, Cahill DJ, Harlow CR, Hull MG. Relationship between midcycle luteinizing hormone surge quality and oocyte fertilization. *Fertil Steril*. 2000; 73(1): 75-7.
31. Schramm RD, Bavister BD. Fertilization and early embryology: Effects of granulosa cells and

- gonadotrophins on meiotic and developmental competence of oocytes in vitro in non-stimulated rhesus monkeys. *Hum Reprod.* 1994; 10(4): 887-95.
32. Carranza-Lira S, Blanquet J, Tserotas K, Calzada L. Endometrial progesterone and estradiol receptors in patients with recurrent early pregnancy loss of unknown etiology—preliminary report. *Med Sci Monit.* 2000; 6(4): 759-62.
 33. Large MJ, DeMayo FJ. The regulation of embryo implantation and endometrial decidualization by progesterone receptor signaling. *Mol Cell Endocrinol.* 2012; 358(2): 155-65.
 34. Halasz M, Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *J Reprod Immunol.* 2013; 97(1): 43-50.
 35. Wetendorf M, DeMayo FJ. The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 Jun 24;357(1-2):108-18.
 36. Landgren BM, Johannisson E, Aedo AR, Kumar A, Shi YE. The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception.* 1989; 39(3): 275-89.
 37. Wang JD, Wu J, Cheng J, et al. Effects of Emergency Contraceptive Mifepristone and Levonorgestrel on the Endometrium of the Time of Implantation. In: *Proceeding of the International Conference on Reproductive Health*, 1998 mar. 15-19; Mumbai, India.
 38. Ugocsai G, Rózsa M, Ugocsai P. Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception.* 2002; 66(6): 433-7.
 39. Meng CX, Marions L, Byström B, Gemzell-Danielsson K. Effects of oral and vaginal administration of levonorgestrel emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod.* 2010; 25(4): 874-83.
 40. Vargas MF, Tapia-Pizarro AA, Henríquez SP, Quezada M, Salvatierra AM, Noe G, Munroe DJ, Velasquez LA, Croxatto HB. Effect of single post-ovulatory administration of levonorgestrel on gene expression profile during the receptive period of the human endometrium. *J Mol Endocrinol.* 2012; 48(1): 25-36.
 41. Seppälä M, Koistinen H, Koistinen R, Chiu PC, Yeung WS. Glycosylation related actions of glycodeclin: gamete, cumulus cell, immune cell and clinical associations. *Hum Reprod Update.* 2007; 13(3): 275-87.
 42. Durand M, Seppala M, Cravioto Mdel C, Koistinen H, Koistinen R, González-Macedo J, Larrea F. Late follicular phase administration of levonorgestrel as an emergency contraceptive changes the secretory pattern of glycodeclin in serum and endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. *Contraception.* 2005; 71(6): 451-7.
 43. Durand M, Koistinen R, Chirinos M, Rodríguez JL, Zambrano E, Seppälä M, Larrea F. Hormonal evaluation and midcycle detection of intrauterine glycodeclin in women treated with levonorgestrel as in emergency contraception. *Contraception.* 2010; 82(6): 526-33.
 44. Palomino WA, Kohen P, Devoto L. A single midcycle dose of levonorgestrel similar to emergency contraceptive does not alter the expression of the L-selectin ligand or molecular markers of endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2010; 94(5): 1589-94.
 45. Lalitkumar PG, Lalitkumar S, Meng CX, 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(11): 3031-7.
46. Puccetti R, Baldini V. Il Levonorgestrel post-coitale, detto anche "pillola del giorno dopo". In: Puccetti R, Carbone G, Baldini V. "Pillole che uccidono. Quello che nessuno ti dice sulla contraccezione". Edizioni Studio Domenicano. Bologna, 2012. p. 98.
 47. Wånggren K, Stavreus-Evers A, Olsson C, Andersson E, Gemzell-Danielsson K. Regulation of muscular contractions in the human Fallopian tube through prostaglandins and progestagens. *Hum Reprod.* 2008; 23(10): 2359-68.
 48. Nielsen CL, Miller L. Ectopic gestation following emergency contraceptive pill administration. *Contraception* 2000; 62: 275-6.
 49. Sheffer-Mimouni G, Pauzner D, Maslovitch S, Lessing JB, Gamzu R. Ectopic pregnancies following emergency levonorgestrel contraception. *Contraception* 2003; 67: 267-9.
 50. Zhang J, Cheng LN. Ectopic gestation following emergency contraception with levonorgestrel. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2003; 8: 225-8.
 51. Kozinszky Z, Bakken RT, Lieng M. Ectopic pregnancy after levonorgestrel emergency contraception. *Contraception.* 2011; 83(3): 281-3.
 52. Cleland K, Raymond E, Trussell J, Cheng L, Zhu H. Ectopic pregnancy and emergency contraceptive pills: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(6): 1263-6.
 53. Huang C, Zhang M, Meng C, Shi W, Sun L, Zhang J. Expressions of candidate molecules in the human fallopian tube and chorionic villi of tubal pregnancy exposed to levonorgestrel emergency contraception. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11: 46.
 54. Ortiz ME, Ortiz RE, Fuentes MA, Parraguez VH, Croxatto HB. Post-coital administration of levonorgestrel does not interfere with post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod.* 2004; 19(6): 1352-6.
 55. Mena P. Post-coital administration of levonorgestrel and post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus apella*. *Hum Reprod.* 2005; 20(5): 1428.
 56. Croxatto HB. Reply: Post-coital administration of levonorgestrel and post-fertilization events in the new-world monkey *Cebus paella*. *Hum Reprod.* 2005; 20(5): 1428-9.
 57. 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): 112-8.
 58. 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): 486-92.
 59. Lopez-del Burgo C, Mikolajczyk RT, Stanford JB. Emergency contraception: an unresolved issue. *Contraception.* 2011; 83(2): 187.
 60. Glasier A. Emergency contraception: clinical outcomes. *Contraception.* 2013; 87(3): 309-13.
 61. 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; 333(23):1517-21.
62. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation. *Hum. Reprod*. 1999; 14(7): 1835-1839.
63. 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*. 2010; 81(5): 414-20.
64. No authors listed. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet*. 1998; 352(9126): 428-33.
65. von Hertzen H, Piaggio G, Ding J, Chen J, Song S, Bártfai G, Ng E, Gemzell-Danielsson K, Oyunbileg A, Wu S, Cheng W, Lüdicke F, Pretnar-Darovec A, Kirkman R, Mittal S, Khomassuridze A, Apter D, Peregoudov A. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1803-10.
66. Arowojolu AO, Okewole IA, Adekunle AO. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of two regimens of levonorgestrel for emergency contraception in Nigerians. *Contraception* 2002; 66: 269-73.
67. Kane LA, Sparrow MJ. Postcoital contraception: a family planning study. *N Z Med J* 1989;102:151-3.
68. Piaggio G, von Hertzen H, Grimes DA, Van Look PFA. Timing of emergency contraception with levonorgestrel or the Yuzpe regimen. *Lancet* 1999; 353: 721.
69. Ashok PW, Stalder C, Wagaarachchi PT, Flett GM, Melvin L, Templeton A. A randomised study comparing a low dose of mifepristone and the Yuzpe regimen for emergency contraception. *BJOG* 2002; 109: 553-60.
70. Ngai SW, Fan S, Li S, Cheng L, Ding J, Jing X, Ng EHY, Ho PC. A randomized trial to compare 24h versus 12h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Hum Reprod* 2004; 20: 307-11.
71. Wu S, Wang C, Wang Y, Cheng W, Zuo S, Li H, Xu X, Wang R, Dong J. A randomized, double-blind, multicenter study on comparing levonorgestrel and mifepristone for emergency contraception. *J Reprod Med* 1999; 8(suppl 1): 43-6.
72. Hamoda H, Ashok PW, Stalder C, Flett GM, Kennedy E, Templeton A. A randomized trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel for emergency contraception. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1307-13.
73. Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8: 389-92.
74. Creinin MD, Schlaff W, Archer DF, Wan L, Frezieres R, Thomas M, Rosenberg M, Higgins J. Progesterone receptor modulator for emergency contraception: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1089-97.
75. 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(1): 35-9.

FIGURE e TABELLE

Fig. 1. Struttura LNG.

Tabella I: Effetti del LNG sull'attività ovulatoria, dati cumulativi.

	<i>Diametro follicolare</i>	12-14 mm (ref. 17)	15-17 mm (ref. 17)	15-17 mm (ref. 20)	15-17 mm (ref. 17+ref. 20)	≥18 mm (ref. 17)	≥18 mm (ref. 20)	≥18 mm (ref. 17 + ref. 20)	Tot.
LNG	<i>No rottura</i>	32/36§ (89%)	17/44 (39%)	5/10 (50%)	22/54 (41%)	4/33 (12%)	5/31 (16%)	9/64 (14%)	63/154 (41%)
	<i>Disfunzione ovulatoria</i>	3/36 (8%)	22/44† (50%)	4/10 (40%)	26/54† (48%)	15/33† (45%)	13/31 (42%)	28/64† (44%)	57/154* (37%)
	<i>No Rott.+Disf. ovulatoria</i>	35/36† (97%)	39/44† (89%)	9/10 (90%)	48/54† (89%)	19/33† (57%)	18/31 (58%)	37/64† (58%)	120/154* (78%)
Placebo	<i>No rottura</i>	10/18 (56%)	8/22 (36%)		8/22 (36%)	2/16 (13%)		2/16 (13%)	20/56 (36%)
	<i>Disfunzione ovulatoria</i>	1/18 (5%)	2/22 (9%)		2/22 (9%)	0/16 (0%)		0/16 (0%)	3/56 (5%)
	<i>No Rott.+Disf. Ovulatoria</i>	11/18 (61%)	10/22 (45%)		10/22 (45%)	2/16 (13%)		2/16 (13%)	23/56 (41%)

§ Fisher exact test; p<0,05

† Fisher exact test; p<0,01

* Fisher exact test; p <0,0001

Tab. 2. Efficacia del LNG-pc prima e dopo l'ovulazione.

		Donne (n.)	Gravidanze attese n. (%)	Gravidanze osservate n. (%)

Novikova, 2007 (rif. 57)	Prima dell'ovulazione	34	4,15 (12,2)	0 (0,0)
	Dopo l'ovulazione	17	3,45 (20,3)	3 (17,6) [n.s.]
Noé, 2011 (rif. 58)	Prima dell'ovulazione	103	16 (15,5)	0 (0,0)
	Dopo l'ovulazione	45	8,7 (19,3)	8 (17,8) [n.s.]
Tot. (rif. 57+58)	Prima dell'ovulazione	137	20,15 (14,7)	0 (0,0)
	Dopo l'ovulazione	62	12,2 (19,7)	11 (17,7) (n.s.)

© 2013 **F.I.A.M.C: Palazzo San Calisto, 00120 CITTÀ DEL VATICANO Phone/Fax: +39 06 6988 7372**
<http://www.fiamc.org>