

LA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA: LEVONORGESTREL (NORLEVO)

Position Paper sul meccanismo d'azione

SOMMARIO

Per Contraccezione d'Emergenza (CE) si intende l'uso di ogni farmaco, oppure l'inserimento di una spirale intrauterina, dopo un rapporto sessuale non protetto nei giorni fertili del ciclo, allo scopo di prevenire una gravidanza indesiderata. I rapporti non protetti possono evitare in gravidanza soltanto se avvengono nel periodo fertile del ciclo, cioè nei quattro-cinque giorni che precedono l'ovulazione e nel giorno stesso dell'ovulazione. Solo in questi giorni, infatti il muco cervicale consente l'ingresso degli spermatozoi all'interno dei genitali femminili. Fra i giorni fertili, il pre-ovulatorio è il giorno nel quale la probabilità di concepimento è massima, seguito dal giorno stesso dell'ovulazione e dal giorno che precede il pre-ovulatorio.

Il ricorso alla CE deve fronteggiare due fatti inevitabili: gli spermatozoi sono già entrati e l'ovulazione è imminente.

In questa Position Paper viene discusso l'utilizzo del Levonorgestrel (LNG; Norlevo® e Levonelle®), che è un potente progestinico sintetico.

Il produttore (HRA Pharma), la Food and Drugs Administration (US-FDA), l'Agenzia Europea delle Medicine (European Medicines Agency, EMA), le più famose Società Ginecologiche nazionali e internazionali affermano che esso agisce inibendo o ritardando l'ovulazione e quindi impedendo il concepimento, senza in alcun modo interferire con l'annidamento.

Sarà evidenziato che, al contrario, questo farmaco non inibisce mai l'ovulazione, né impedisce mai il concepimento, ma che agisce inibendo l'annidamento dell'embrione nell'utero. Si tratta di un meccanismo d'azione che contrasta con tutte le Legislazioni Nazionali che proteggono la vita umana fin dal concepimento.

A dimostrarlo è la stessa EMA, nel suo EPAR su EllaOne® aggiornato il 19/01/2022: in esso evidenzia che LNG assunto nei giorni più fertili del ciclo non impedisce mai l'ovulazione. LNG compromette, invece, il funzionamento del corpo luteo con una grave riduzione nella produzione del progesterone, l'ormone pro-gestazione che dovrebbe preparare l'endometrio all'annidamento dell'embrione. Per l'embrione diventa impossibile annidarsi in utero e sopravvivere.

La popolazione e gli operatori sanitari vengono intenzionalmente ingannati attraverso una informazione non-veritiera.

INTRODUZIONE

Le nostre leggi

Lo Stato italiano, attraverso le sue leggi, finalizza la procreazione responsabile alla *tutela della salute della donna e del prodotto del concepimento*. E' l'articolo 1, comma 3, della legge 405 del 1975 che istituisce i Consultori Familiari.

Questa tutela è ribadita anche nella Legge 194 del 1978 che, pur permettendo l'aborto in casi che dovrebbero essere eccezionali, proclama la tutela della vita umana dal suo inizio (inizio della vita umana, e non della "gravidanza" che l'OMS, per convenzione, fa decorrere dall'impianto in utero). La legge 40 del 2004, da ultimo, nelle procedure di fecondazione assistita riconosce al concepito le tutele che garantisce ai suoi genitori (passaggio mai modificato da alcuno dei numerosi interventi della Corte Costituzionale).

E' quindi importante sapere se i farmaci utilizzati per la contraccezione d'emergenza, il Levonorgestrel (LNG; Norlevo® e Levonelle®) prevenga o meno il concepimento e sia, di conseguenza, compatibile o meno con le nostre Leggi e, prima ancora, con i principi che le fondano.

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

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

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

DEFINIZIONE

Per contraccezione d'emergenza si intende l'assunzione di farmaci o l'inserimento in utero di spirali a seguito di un rapporto sessuale non protetto avvenuto nel periodo fertile del ciclo mestruale e cioè nei 4-5 giorni che precedono l'ovulazione e nel giorno dell'ovulazione stessa (Fig. 1,2): solo in essi, infatti, il muco cervicale consente il passaggio agli spermatozoi. Fra essi, il giorno più fertile, cioè quello in cui la probabilità di concepire è più alta, è il giorno che precede l'ovulazione, seguito dal giorno ancora precedente e da quello successivo: il giorno stesso dell'ovulazione.⁽⁵⁻⁹⁾ In questi tre giorni è anche massima l'incidenza di rapporti sessuali, sia protetti, sia non protetti.^(6,10) (Fig. 3-6)

Assumere questi farmaci costituisce un tentativo estremo che si trova a fare i conti con almeno due dati di fatto.

- Gli spermatozoi sono già entrati. Grazie al muco fertile hanno già attraversato il collo dell'utero e in buona parte hanno anche già raggiunto la tuba;⁽¹¹⁾ lì attendono, quiescenti, la liberazione dell'uovo. Nessun farmaco del giorno dopo potrà ovviamente impedire una loro risalita, visto che essa è già avvenuta.
- L'ovulazione è ormai prossima.

A questo punto, nell'organismo femminile, tutto è predisposto verso il concepimento e verso il successivo impianto dell'embrione nell'endometrio che, dopo l'ovulazione, sarà reso ospitale dagli ormoni prodotti dal corpo luteo (la ghiandola che deriva dalle cellule del follicolo dopo che il medesimo avrà liberato l'uovo). (Fig. 7-11)

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 attivamente soppresso l'embrione ancora prima che si manifesti la sua presenza.

PREMESSE DI BIOLOGIA

Prima di discutere gli articoli scientifici che trattano il meccanismo d'azione (MOA) dei Contraccettivi di emergenza (CE), è utile descrivere, seppure in sintesi, cosa sia un ciclo mestruale e come venga regolato. (Fig. 2)

Il ciclo mestruale è una serie di eventi che coinvolgono l'ovaio con i suoi follicoli (le piccole strutture ognuna delle quali contiene una cellula uovo) (Fig. 12) e la ghiandola ipofisi (o pituitaria), una ghiandola appesa alla base del cervello: (Fig. 13) entrambe queste ghiandole producono ormoni. In particolare, l'ipofisi normalmente regola la produzione di estrogeni da parte dei follicoli ovarici grazie ai propri ormoni: il Follicular Stimulating Hormone (FSH, follicolo-stimolante) e il Luteinizing Hormone (LH, luteinizzante) (nel maschio, i medesimi ormoni stimolano le funzioni del testicolo). Dal momento che stimolano le gonadi, cioè ovaio e testicolo, questi ormoni ipofisari vengono anche definiti gonadotropine ipofisarie.

Anche l'ipofisi, a sua volta, è regolata da sostanze prodotte in altri centri encefalici superiori, ma per l'attuale descrizione ci basta illustrare e spiegare il dialogo continuo fra l'ipofisi e le ovaie.

E' doveroso chiarire immediatamente cosa sia un ormone e come esso lavori: è una sostanza prodotta da una ghiandola e immessa nel sistema circolatorio (nel sangue) perché possa raggiungere l'organo nel quale deve compiere la sua funzione. Per esercitare il suo effetto, l'ormone deve legarsi alla cellula bersaglio attraverso una struttura specifica chiamata recettore ormonale. Un ormone non può attivare una cellula se questa cellula non è dotata del recettore specifico per

quell'ormone. Parimenti, un ormone non può attivare una cellula, benché dotata del suo recettore specifico, se il recettore è occupato o reso inaccessibile da altre sostanze.

Il ciclo mestruale inizia quando nel sangue della donna i livelli di estrogeni sono molto bassi, cosa che si verifica alla fine del ciclo precedente. Lo si osserva al margine sinistro della Figura 2.

L'ipofisi, attraverso i propri recettori, “capisce” che il livello di estrogeni è basso e stimola un gruppo di follicoli ad attivarsi. Nella Figura 2 si possono vedere i follicoli al lato sinistro: grandi quantità di FSH e LH li stimolano ad attivarsi (frece blu e azzurre).

I follicoli reclutati iniziano a produrre estrogeni (frece rosse) in quantità crescenti e nel sangue della donna i loro livelli aumentano (area rossa sottostante). Dal momento che gli estrogeni aumentano, l'ipofisi riduce l'invio dei suoi messaggeri (frece più piccole) e dal 5° giorno in poi soltanto un follicolo rimane attivo e crescerà e maturerà fino alla liberazione dell'uovo. E' il *follicolo dominante* del ciclo.

Durante la sua crescita, il follicolo aumenta il numero delle sue cellule e produce quantità sempre maggiori di estrogeni: l'uovo al suo interno completa la propria maturazione.

Quando l'ipofisi “capisce” che i livelli di estrogeni stanno diventando particolarmente elevati, aumenta il rilascio di FSH e, soprattutto, di LH (*LH surge*) finché raggiunge il suo picco (*LH peak*). Il picco di LH determina la rottura del follicolo dominante e la liberazione della cellula uovo, cioè *l'ovulazione*. L'ovulazione avviene circa 36 ore dopo il picco di LH e talvolta fino a tre giorni dopo.⁽⁸⁾

L'uovo può essere fecondato dallo spermatozoo entro 24 ore dalla sua liberazione.

Dopo l'ovulazione, le cellule che costituivano la parete del follicolo dominante e che sono supportate da una ricca vascolarizzazione, aumentano il loro contenuto di lipidi e danno origine a una struttura gialla, il *corpo luteo* (luteo in latino significa giallo). (Fig. 2) Il corpo luteo è una ghiandola temporanea che esiste soltanto dopo l'ovulazione: esso continua a produrre estrogeni, ma – soprattutto – produce progesterone, l'ormone pro-gestazione, l'ormone che prepara l'utero e l'intero organismo femminile alla gravidanza. Tutti gli eventi del ciclo ovarico, dal reclutamento dei follicoli all'esaurimento del corpo luteo, possono facilmente essere osservati in sequenza nell'immagine tratta dall'Atlante del Netter. (Fig. 12)

Nella parte inferiore della Figura 2 è rappresentato il tessuto endometriale, la superficie interna dell'utero, il terreno fertile in cui ognuno di noi si è annidato nei suoi primi giorni di vita dopo il concepimento.

L'endometrio è un tessuto che dipende totalmente dagli estrogeni: se nel corpo della donna gli estrogeni sono presenti, l'endometrio è ben nutrito e stabile; al contrario, quando gli estrogeni sono assenti, i vasi che lo nutrono si obliterano e il tessuto muore: viene espulso attraverso il flusso mestruale che è il segno visibile della conclusione del ciclo mestruale e dell'inizio di uno nuovo.

Sappiamo già che, all'inizio del ciclo, i follicoli ovarici vengono stimolati dalla ghiandola ipofisi e iniziano a produrre estrogeni in quantità crescenti; questi estrogeni – attraverso i propri recettori specifici sulle cellule endometriali – stimolano la ricostruzione dell'endometrio, che si completa attorno all'ovulazione, come si può vedere dalla Figura 2.

Dopo l'ovulazione, il corpo luteo mantiene la produzione di estrogeni e produce progesterone, il quale modifica in modo significativo le caratteristiche dell'endometrio e lo prepara all'annidamento dell'embrione e alla gravidanza.

Grazie all'azione del progesterone – che agisce sulle cellule endometriali attraverso i propri recettori specifici – il supporto vascolare all'endometrio è aumentato, così che il tessuto risulti intensamente nutrito; inoltre, le ghiandole endometriali si dilatano sempre più e accumulano al loro interno una straordinaria quantità di nutrienti secreti dalle cellule endometriali stesse: nel lume di queste ghiandole l'embrione troverà tutto ciò che gli serve per crescere e svilupparsi fino all'instaurarsi del circolo materno-embrionale. (Fig. 7)

Inoltre, il progesterone – sempre attraverso i propri recettori – modifica profondamente l'assetto immunitario dell'endometrio evitando ogni possibile reazione di rigetto nei confronti dell'ospite, il figlio (l'embrione è un individuo totalmente altro dalla madre), e trasformando l'endometrio in un ambiente ospitale. (Fig. 7)

Il corpo luteo funziona per due settimane. In assenza di concepimento, finirà col degenerare (Fig. 2,12) e non produrrà più ormoni, né estrogeni né progesterone. L'endometrio, non più nutrito, degenererà e comparirà il flusso mestruale.

Un nuovo ciclo sta per iniziare nello stesso modo di quello appena descritto: l'ipofisi stimolerà nuovi follicoli ovarici e ogni cosa sarà ripetuta, e ancora ripetuta, ciclicamente. (Fig. 2,12)

In caso di concepimento – che avviene nella tuba – tutto cambia.

L'embrione, già allo stadio della prima cellula, inizia immediatamente a inviare alla madre sostanze che modulano le sue difese immunitarie. (Fig. 8) Inizia la riproduzione cellulare e dopo circa tre giorni l'embrione entra in utero; verso il quinto giorno la blastocisti è pronta ad annidarsi: l'aspetto dell'embrione ora è simile a una cisti, con le cellule interne destinate a formarne il corpo vero e proprio e le cellule periferiche a costituire il trofoblasto, cioè le cellule attraverso le quali l'embrione prenderà contatto con l'utero materno e si nutrirà, la futura placenta. (Fig. 9)

Fino a questo momento, per crescere l'embrione ha usato tutte le materie prime presenti nella grande cellula uovo: come si vede, man mano che aumentano di numero, le sue cellule si riducono in dimensione, ma il volume totale dell'embrione rimane costante. (Fig. 9)

Ora, però, la dotazione iniziale di risorse è esaurita e l'embrione ha un bisogno sempre maggiore di nutrienti: si approfondirà nell'endometrio fino a raggiungerne le ghiandole per accedere, infine, al loro contenuto. (Fig. 10,11)

Fin dai primi istanti di vita l'embrione è molto attivo. Allo stadio di 8 cellule produce già una sua propria gonadotropina la gonadotropina corionica umana (human Chorionic Gonadotropin, hCG): si tratta di un ormone simile all'LH, ma molto più potente; quando l'embrione è annidato, la sua hCG passa nel sangue materno e raggiunge il corpo luteo, che è nell'ovaio della madre. Legandosi ai recettori per l'LH, stimola il corpo luteo ad aumentare il suo volume e a diventare corpo luteo gravidico: la produzione degli ormoni luteali aumenterà e continuerà (Fig. 14). Questo ciclo mestruale non si concluderà e non comparirà alcun flusso mestruale: gli estrogeni e, principalmente, il progesterone manterranno l'endometrio ricco e adeguato a soddisfare tutte le esigenze dell'embrione. L'ovaio – e il corpo luteo ne fa parte – non è più sotto il controllo della donna: la sua ipofisi ora viene sostituita dall'embrione che produrrà l'hCG con le proprie cellule periferiche, quelle coriali, che di lì a poco formeranno la placenta.

Un'ultima informazione prima di concludere queste lunghe premesse di fisiologia: l'aumento degli estrogeni che alla fine porta all'ovulazione, modifica progressivamente le caratteristiche del muco cervicale così che proprio e soltanto in questi giorni pre-ovulatori – i giorni fertili – gli spermatozoi possano entrare all'interno dei genitali femminili. (Fig. 15)

Sia i processi endocrinologici che portano all'ovulazione, sia la comparsa del muco fluido sono espressioni simultanee dello stesso evento biologico: l'aumento dei livelli degli ormoni estrogeni. Di conseguenza, la comparsa del muco fertile predice solitamente in modo affidabile l'ovulazione e permette a ogni donna di riconoscere i giorni fertili e di essere pienamente consapevole della propria fertilità. I giorni fertili nella Figura 2 sono evidenziati e numerati in ordine inverso man mano che si avvicinano al giorno dell'ovulazione, con i più fertili contraddistinti da un carattere più grande. (Fig. 2,4)

MECCANISMO D'AZIONE DEL LEVONORGESTREL NELLA CONTRACCEZIONE DI EMERGENZA

Vediamo innanzitutto cosa viene divulgato a livello internazionale sul loro meccanismo d'azione⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

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

Nella realtà, invece – e illustrarlo è lo scopo di questa *position paper* – gli studi sperimentali evidenziano che LNG non è in grado di prevenire e il concepimento, se non quando venga assunto proprio all'inizio del periodo fertile.

Nei giorni fertili successivi, invece, e soprattutto nei giorni più prossimi alla liberazione dell'ovocita, LNG non ha più alcun effetto sull'ovulazione e sul concepimento, ma rende l'endometrio inospitale per l'embrione.

I giorni fertili più prossimi all'ovulazione sono, peraltro, i giorni più fertili del ciclo mestruale e sono anche quelli in cui statisticamente sembrano concentrarsi il maggior numero di rapporti sessuali e in cui si verificano il maggior numero di concepimenti.^(5-7,12) (Fig. 3-6)

Fatte queste precisazioni, vediamo ora di addentrarci nella valutazione dettagliata della “pillola del giorno dopo”.

- **LEVONORGESTREL (LNG; Norlevo® e Levonelle®)**

Come detto il Levonorgestrel (LNG, principio attivo di Norlevo® e Levonelle®) è un potente progestinico sintetico. Ogni compressa di Norlevo® contiene 1.5 mg di Levonorgestrel, da assumersi per via orale in unica dose. Il farmaco viene presentato come contraccettivo di emergenza da utilizzare entro 72 ore dal rapporto sessuale non protetto,^(17,18) evidentemente avvenuto in uno dei giorni fertili pre-ovulatori. L'efficacia del trattamento, tuttavia, sembra persistere fino a 96 ore senza riduzione significativa.⁽¹⁸⁾ (Fig. 15-17)

Va ricordato che discuteremo dell'assunzione del farmaco a seguito di un rapporto sessuale non protetto che si sia verificato nei giorni fertili, al di fuori dei quali nessun rapporto può portare al concepimento e alla gravidanza, e cioè nella fase pre-ovulatoria.

Effetti anti-ovulatori

Si afferma senza alcuna esitazione che il Levonorgestrel agisce posticipando o inibendo l'ovulazione e che quindi previene il concepimento senza poter, in alcun modo, interferire con l'annidamento dell'embrione.⁽¹¹⁻¹⁸⁾

E' quanto sostenuto, ripetutamente, dalla Federazione Internazionale dei Ginecologi e Ostetrici (FIGO) e dal Consorzio Internazionale per la Contraccezione d'Emergenza (ICEC) nei loro Statements ufficiali congiunti del 2008, del 2011 e del 2012, intitolati: "How do Levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) work to prevent pregnancy?".⁽¹⁵⁾ (Fig. 18)

In realtà, negli studi citati a sostegno di queste affermazioni,^(15,19-24) (Fig. 19) la maggioranza delle donne studiate ovula regolarmente quando assume il farmaco nella fase pre-ovulatoria avanzata, che coincide con i giorni più fertili del ciclo. Si osserva un ritardo nella liberazione dell'uovo, ma nell'80% dei casi e non in tutti, soltanto se il farmaco viene assunto nel primo dei giorni fertili e cioè 4-5 giorni prima dell'ovulazione. (Fig. 20) Ovviamente, però, una donna che assumesse il farmaco nel primo giorno fertile, a seguito di un rapporto sessuale avvenuto da uno a tre giorni prima, lo assumerebbe inutilmente poiché quel rapporto sarebbe verosimilmente avvenuto in un periodo non ancora fertile.

Va però sottolineato che gli studi citati, oltre a evidenziare che le donne ovulano, dimostrano anche che in queste stesse donne il LNG – somministrato nel periodo fertile pre-ovulatorio – impedisce la formazione di un corpo luteo adeguato,^(15,19-23) (Fig. 19) rendendo insufficiente la produzione di quegli ormoni, Progesterone in particolare, che hanno il compito di preparare l'endometrio all'impianto. Ne consegue l'impossibilità per l'embrione di annidarsi. (Fig. 22-24)

E' opportuno specificare che la gravidanza diventa clinicamente evidente da 7 a 10 giorni dopo l'ovulazione quando l'hCG, la Gonadotropina Corionica – che è prodotta dall'embrione già allo stadio di sole 8 cellule – dopo l'annidamento può passare nel sangue della madre. (Fig. 14) A quel punto il dosaggio della sub-unità β , specifica dell'ormone, conferma che la donna è in gravidanza (è il comune test che rileva la β -hCG nell'urina materna).

Come detto, LNG non previene l'ovulazione. Tuttavia LNG è comunque molto efficace: quando il rapporto non protetto avviene nei giorni più fertili del ciclo e LNG viene assunto nei giorni successivi, quelli più fertili che precedono l'ovulazione, LNG evita la comparsa clinica del 70% delle gravidanze.⁽²⁵⁾ Questi dati sono stati chiaramente confermati da Gabriela Noé: nel suo studio⁽²⁴⁾ l'ovulazione si era osservata nel 66% delle donne (in 57 su 87) che avevano assunto LNG nella fase fertile pre-ovulatoria, dopo un rapporto non protetto avvenuto nel periodo fertile; la percentuale saliva a 79% (59 su 72 casi valutabili) se si escludevano le 15 donne perse al follow up.

Dopo assunzione di LNG nei giorni pre-ovulatori l'ovulazione si è, quindi, verificata normalmente, ma non è comparsa alcuna delle 13 gravidanze attese. (Fig. 25,26)

Al contrario, se LNG viene assunto dopo l'ovulazione non sembra in grado di evitare la comparsa della gravidanza: si sono osservate 6 gravidanze sulle 7 attese. (Fig. 26)

Questi dati dimostrano con chiarezza che la capacità della pillola del giorno di impedire la gravidanza, espressa dal rapporto fra le gravidanze osservate (0) e quelle che sarebbero attese (13), non può essere dovuto ad alcun effetto anti-ovulatorio, ma deve essere dovuto ad altro: e cioè, alle verosimili alterazioni del tessuto endometriale dovute ai livelli insufficienti di progesterone nella fase luteale, che abbiamo già evidenziato.

Gli studi di coorte,^(26,27) a ulteriore conferma, dimostrano con estrema chiarezza che è proprio la somministrazione del Levonorgestrel nel periodo pre-ovulatorio a impedire che compaiano gravidanze clinicamente evidenti.

Del resto la conclusione è evidente e logica: gli spermatozoi sono già entrati, attraversando il muco dei giorni fertili, e sono in attesa nelle tube; l'ovulazione avviene e il concepimento può normalmente seguirne, ma non si osserva alcuna gravidanza: tutto questo indica che l'effetto del Levonorgestrel è necessariamente post-concezionale.

Infine, *ad abundantiam*, l'European Public Assessment Report (EPAR) su ellaOne pubblicato dall'EMA e aggiornato al 19/01/2022⁽¹⁴⁾ evidenzia che nei giorni fertili LNG non è mai in grado di inibire l'ovulazione: la sua massima capacità anti-ovulatoria è solo del 25% prima che i livelli di

LH iniziano a salire, mentre nei giorni successivi – i più fertili – essa decresce ulteriormente a solo il 10%, che rappresenta un effetto anti-ovulatorio simile a quello del placebo.

La Tavola 1 è quella originale pubblicata nell'EPAR a pagina 9. La colonna centrale riporta i tassi di inibizione dell'ovulazione riscontrati dopo l'assunzione Levonorgestrel nei giorni fertili.

Prevention of ovulation ^{1,§}			
	Placebo n=50	Levonorgestrel n=48	Ulipristal acetate n=34
Treatment before LH surge	n=16 0.0%	n=12 25.0%	n=8 100% p<0.005*
Treatment after LH surge but before LH peak	n=10 10.0%	n=14 14.3% NS†	n=14 78.6% p<0.005*
Treatment after LH peak	n=24 4.2%	n=22 9.1% NS†	n=12 8.3% NS*

1: Brache et al, Contraception 2013
§: defined as presence of unruptured dominant follicle five days after late follicular-phase treatment
*: compared to levonorgestrel
NS: non statistically significant
†: compared to placebo

La sua capacità anti-ovulatoria è minima, 25%, proprio all'inizio del periodo fertile (probabilmente nel 5° giorno pre-ovulatorio); successivamente si annulla ed è simile a quella del placebo.

Effetti endometriali

Abbiamo già riportato che gli studi citati negli Statements della FIGO (15,19-24) evidenziano che la maggior parte delle donne ovula quando assume LNG nella fase pre-ovulatoria avanzata. Ora precisiamo che, proprio nelle donne che ovulano dopo averlo assunto, LNG impedisce la formazione di un corpo luteo adeguato.⁽²⁰⁻²³⁾ Questo impedisce la produzione di quegli ormoni (soprattutto il Progesterone) che devono preparare l'endometrio all'annidamento dell'embrione e quindi comportano l'impossibilità per l'embrione di annidarsi.

Cerchiamo di capire come il Levonorgestrel somministrato nei giorni fertili pre-ovulatori possa determinare questo effetto anti-annidamento.

Per capirlo dobbiamo aggiungere un'informazione alle premesse sulla fisiologia del ciclo mestruale. Dobbiamo, infatti, precisare che nei follicoli ovarici, all'inizio del ciclo mestruale, esistono due tipi di cellule: le cellule della granulosa, che sono dotate di recettori soltanto per l'FSH, e quelle della teca, che sono dotate di recettori soltanto per l'LH. Dopo l'ovulazione entrambi i tipi di cellule

entreranno a far parte del corpo luteo, con una prevalenza quantitativa della cellule della granulosa. Per rispondere all'LH che governa la fase luteale anche queste ultime dovranno acquisire i recettori per l'LH. A sintetizzarli sono proprio gli estrogeni prodotti in quantità elevata dal follicolo pre-ovulatorio. Solo così il corpo luteo potrà funzionare in modo ottimale.

Questi giorni pre-ovulatori sono proprio quelli fertili, gli unici nei quali il rapporto può portare al concepimento.

Se proprio in questi giorni la donna assume un potente anti-estrogeno quale è il Levonorgestrel ad alte dosi, gli estrogeni pre-ovulatori non potranno sintetizzare i recettori per l'LH nelle cellule della granulosa. Avvenuta l'ovulazione, il corpo luteo non saprà rispondere all'LH e l'endometrio, di conseguenza, resterà inospitale.

Queste considerazioni possono certamente spiegare come il Levonorgestrel somministrato nei giorni fertili pre-ovulatori abbia l'effetto di impedire l'annidamento, in accordo con quanto emerge – come già detto – nella letteratura medica.

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

In particolare, nei due studi citati vengono utilizzate colture di endometrio luteale prelevato cinque giorni dopo l'ovulazione, cioè nel periodo di sua massima recettività, da pazienti fertili che non avevano assunto alcun trattamento ormonale. In questo endometrio del tutto ospitale vengono impiantati embrioni. In presenza di solo Progesterone se ne impiantano 10 su 17 (il 57%), mentre in presenza di Levonorgestrel (che comunque è un progestinico) se ne impiantano meno: 6 su 14 (il 43%). La differenza è presentata come non significativa, anche se il numero di casi è del tutto insufficiente a consentire alcuna conclusione.

Abbiamo già osservato ⁽²⁴⁾ che LNG, assunto dopo l'ovulazione, non sembra in grado di evitare la comparsa della gravidanza. Non sorprende, quindi, che, aggiunto in coltura a cellule endometriali luteali già differenziate in senso secretivo, LNG non interferisca con l'adesione, che comunque è solo la fase iniziale dell'annidamento.

Va ripetuto, tuttavia, che in questi studi viene utilizzato endometrio luteale normale. Uno studio corretto e onesto che volesse escludere effetti endometriali avrebbe dovuto utilizzare endometrio prelevato da pazienti trattate con Levonorgestrel nei giorni fertili pre-ovulatori, quelli in cui tipicamente viene assunto il farmaco. La sola cosa che questi studi consentono di affermare è che il Levonorgestrel, somministrato cinque giorni dopo il concepimento, in piena e normale fase luteale, non impedisce un annidamento che sia già in corso; ma non sono certo questi i giorni in cui viene raccomandato il ricorso alla contraccezione d'emergenza.^(30,31)

A questo punto sembra doverosa un'ulteriore informazione per qualificare l'attendibilità degli Statements congiunti di FIGO e ICEC.^(32,33)

Nel sito ufficiale della European Society of Contraception and Reproductive Health (<http://www.escrih.eu/about-esc/news/how-do-levonorgestrel>),⁽³⁴⁾ viene espresso il ringraziamento agli estensori “*per la loro incredibile attenzione ai dettagli e per la costante preoccupazione di essere sicuri che questo Statement fosse accurato e riflettesse pienamente gli studi più recenti*”. Degli autori si riportano i nomi: Vivian Brache, Anibal Faundes, Ian Fraser (tutti tre Ginecologi) e James Trussell (Statistico). (Fig. 27,28)

Vivian Brache è la prima Autrice di uno studio su ellaOne® (UPA) sponsorizzato da HRA Pharma,⁽³⁵⁾ al termine del quale, confrontando l'efficacia di UPA e del LNG, lei stessa conclude che “*dall'analisi combinata di diversi studi, il Levonorgestrel somministrato nel periodo fertile avanzato inibisce l'ovulazione soltanto in 7 donne su 48, e cioè nel 14,6% dei casi*”. (Fig. 29-31) Nel giungere a questa conclusione la Brache cita due studi di cui è co-autrice insieme a Faundes (altro autore dello Statement):^(36,37) in essi si rimarca che LNG non è in grado di inibire l'ovulazione proprio nei giorni più fertili del ciclo e questa conclusione è ribadita anche successivamente.⁽³⁸⁾

Negli Statements, invece, Brache e Faundes, di concerto con gli altri due Esperti della FIGO, sostengono esattamente il contrario di quanto emerge dai propri studi e affermano in modo ufficiale e dogmatico, a nome di tutti i ginecologi del mondo, che “*il meccanismo d'azione principale del Levonorgestrel è quello di impedire o ritardare l'ovulazione.*” (Fig. 18)

Questo Statement appare come la Verità ufficiale condivisa unanimemente da tutto il mondo della Ginecologia internazionale e fatta acriticamente propria dalle Agenzie regolatrici del Farmaco, EMA e AIFA. 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.

CONCLUSIONI

Levonorgestrel (LNG; Norlevo® e Levonelle®), quando viene assunto come contraccettivo d'emergenza nei giorni più fertili del ciclo, non previene né ritarda in alcun modo l'ovulazione

I suoi effetti prevalenti sono sull'endometrio, verosimilmente legati all'insufficienza luteinica indotta dal farmaco.

Levonorgestrel permette l'ovulazione e, quindi, il concepimento, ma inibisce il processo di annidamento dell'embrione, meccanismo d'azione non compatibile con le Legislazioni Nazionali dei Paesi che tutelano la vita umana fin dal suo inizio.

Attualmente le donne, i medici, gli operatori sanitari e le Autorità vengono intenzionalmente ingannati attraverso una informazione non veritiera sul meccanismo d'azione del farmaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Dye HM, Stanford JB, Alder SC, Kim HS, Murphy PA. *Women and postfertilization effects of birth control: consistency of beliefs, intentions and reported use*. BMC Womens Health 2005; 5:11.
2. de Irala J, Lopez del Burgo C, Lopez de Fez CM, Arredondo J, Mikolajczyk RT, Stanford JB. *Women's attitudes towards mechanisms of action of family planning methods: survey in primary health centres in Pamplona, Spain*. BMC Womens Health 2007;7:10.
3. Campbell JW 3rd, Busby SC, Steyer TE. *Attitudes and beliefs about emergency contraception among patients at academic family medicine clinics*. Ann Fam Med 2008; 6 Suppl 1:S23-27.
4. Lopez-del Burgo C, Lopez-de Fez CM, Osorio A, Guzmán JL, de Irala J. *Spanish women's attitudes towards post-fertilization effects of birth control methods*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;151(1):56-61.
5. Trussel J, Rodriguez G, Ellertson C. *New estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception*. Contraception 1998;57:363-369.
6. Wilcox AJ, Baird DD, Dunson DB et al. *On the frequency of intercourse around ovulation: evidence for biological influences*. Hum Reprod 2004; 19:1539-1543.
7. Dunson DB, Baird DD, Wilcox AJ et al. *Day-specific probabilities of clinical pregnancy based on two studies with imperfect measures of ovulation*. Hum Reprod 1999;14:1835-1839.
8. Behre HM, Kulhage J, Gassner C, Sonntag B, Schem C, Schneider HP et al. *Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor: comparison with transvaginal ultrasound scans and serum hormone measurements*. Hum Reprod 2000;15:2478-2482.
9. Fine P, Mathé H, Ginde S et al. *Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception*. Obstet Gynecol 2010;115:257-263.
10. Stirling A, Glasier A. *Estimating the efficacy of emergency contraception—how reliable are the data?* Contraception 2002;66:19-22.
11. Gemzell-Danielsson K. *Mechanism of action of emergency contraception*. Contraception. 2010; 82:401-409.
12. Advisory Committee for Reproductive Health Drugs. *Ulipristal acetate 30 mg tablet.— Briefing Materials*. June 17, 2010. <https://it.scribd.com/document/33172703/From-The-Advisory-Committee-for-Reproductive-Health-Drugs>
13. Watson Medical Communication. *Highlights of Prescribing Information - Ella Tablet*. 2010. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022474s000lbl.pdf
14. *EPAR di ellaOne*, 26 Gennaio 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ellaone-epar-product-information_en.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. At the website: <https://www.cecinfo.org/icec-publications/mechanism-action-levonorgestrel-emergency-contraceptive-pills-lng-ecps-prevent-pregnancy/>

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 LNG 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. 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.
25. Creinin M, Schlaff W, Archer DF et al. *Progestin receptor modulator for emergency contraception: a randomized control trial*. Obstet Gynecol 2006;108:1089-1097.
26. Novikova N, Weisberg E, Stanczyk FZ, Croxatto HB, Fraser IS. *Effectiveness of levonorgestrel emergency contraception given before or after ovulation--a pilot study*. Contraception. 2007; 75(2): 112-118.
27. Noé G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villarroel C, Muñoz C, Morales G, Retamales A. *Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation*. Contraception. 2011; 84(5): 486-492.
28. Lalitkumar P, Lalitkumar S, Meng C, Stavreus-Evers A, Hambiliki F, Bentin-Ley U, Gemzell-Danielsson K. *Mifepristone, but not levonorgestrel, inhibits human blastocyst attachment to an In vitro endometrial three-dimensional cell culture model*. Hum Reprod. 2007;22:3031-3037.
29. Meng C, Andersson K, Bentin-Ley UGDK, Lalitkumar P. *Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model*. Fertil Steril. 2009;91:256-264.
30. Mozzanega B. *Da Vita a Vita - Viaggio alla scoperta della riproduzione umana*. SEU Ed, Roma, Aprile. 2021; Cap.12:209-213.
31. Mozzanega B, Cosmi E. *How do levonorgestrel-only emergency contraceptive pills prevent pregnancy? Some considerations*. Gynecol Endocrinol 2011;27:439-442.

32. Mozzanega B, Gizzo S, Di Gangi S, Cosmi E, Nardelli GB. *Ulipristal Acetate: Critical Review About Endometrial and Ovulatory Effects in Emergency Contraception*. *Reprod Sci* 2014; 21:678-685.
33. Mozzanega B, Nardelli GB. *UPA and LNG in Emergency Contraception: the information by EMA and the Scientific Evidences indicate a prevalent anti-implantation effect*. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):4-10. doi: 10.1080/13625187.2018.1555662. Epub 2019 Jan 18.
34. 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>.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.