

LA CONTRACCZIONE D'EMERGENZA

Bruno Mozzanega

Professore Aggregato di Ginecologia - Dipartimento Salute Donna e Bambino – Università di Padova

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 ⁽¹⁻⁴⁾ 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.

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⁾

⁹⁾ In questi stessi giorni è anche massima l'incidenza di rapporti non protetti. ⁽¹⁰⁾

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

A questo punto 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.¹

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.

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 ma questo non è un problema per chi sostiene e propugna la contraccezione d'emergenza.

Come detto, i farmaci attualmente usati sono due: il Levonorgestrel (Lone1[®]), un potente progestinico sintetico, e l'Ulipristal Acetato (ellaOne[®]), un 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 vengano 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 sembrano concentrarsi il maggior numero di rapporti sessuali e in cui si verificano il maggior numero di concepimenti.

¹ 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

Appare illusorio, tuttavia, ritenere di poter stabilire se la donna, nel momento in cui richiede il farmaco, sia nel primo dei giorni fertili oppure sia più avanti, 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 localizzare con precisione quanto si sia distanti dalla prossima ovulazione. Il riscontro di livelli bassi potrebbe farci ritenere lontani, ma è impossibile essere certi che i suoi livelli non inizino a salire subito dopo il prelievo di sangue e nel momento in cui disporremo del referto essi potrebbero già essere più alti. Siamo infatti nel periodo pre-ovulatorio e i livelli degli ormoni 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, Lonel®)***

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 bibliografia), 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.

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 a seguito di 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 comunque molto efficace: esso previene il 70% delle gravidanze,⁽²⁴⁾ pur essendo incapace di inibire l'ovulazione proprio nei giorni più fertili del ciclo, quelli in cui si concentrano il maggior numero di rapporti e di concepimenti. 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.

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

Effetti endometriali

Gli esperti della FIGO sostengono però che il Levonorgestrel non impedisce l'annidamento e lo esplicitano negli Statement di cui sopra.⁽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 luteale prelevato esattamente cinque giorni dopo l'ovulazione, cioè nel periodo di sua massima recettività. In questo endometrio del tutto ospitale vengono impiantati embrioni. In presenza di solo Progesterone se ne impiantano 10 su 17 (il 57%), mentre in presenza di Levonorgestrel se ne impiantano meno: 6 su 14 (il 43%). La differenza viene ritenuta non significativa; in realtà per poter negare che la differenza sia statisticamente significativa, il numero di casi sarebbe dovuto essere dieci volte superiore.

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

A questo punto sembra doverosa una ulteriore informazione per qualificare l'attendibilità degli Statements 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.

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

L'Azienda produttrice, HRA Pharma, sostiene che Ulipristal, somministrato nel periodo fertile del ciclo mestruale, abbia la capacità di posticipare l'ovulazione e quindi impedisca l'incontro di uovo e spermatozoo. Il farmaco avrebbe la capacità di inibire l'ovulazione e di differirla di cinque giorni anche quando venisse assunto immediatamente prima dell'ovulazione, e agirebbe con efficacia 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). ⁽³⁸⁾

Va ricordato che il concepimento può avvenire soltanto se il coito si è verificato nei quattro - cinque giorni fertili pre-ovulatori, durante i quali il muco cervicale consente agli spermatozoi di entrare nei genitali femminili, e che il concepimento di norma avviene entro 24 ore dalla liberazione dell'uovo.

Nei giorni fertili si verificano, a livello di ovaio e ghiandola ipofisi, i fenomeni che preparano e determinano l'ovulazione: nell'ordine, 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 quattro – cinque 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 verosimilmente con il secondo/terzo giorno fertile del ciclo, mentre i giorni di picco e quelli successivi (24-48 ore dopo il picco dell’LH) sono verosimilmente 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 (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 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 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 impedirlo 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 anti-ovulatoria.

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 di inibizione dell'endometrio.

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.

La stessa informazione falsa in entrambi gli articoli, divulgata con il prestigio del Karolinska Institute.

Effetti endometriali

Veniamo all'endometrio. L'assunzione di una sola dose di Ulipristal altera profondamente la recettività del tessuto, sia che essa avvenga a metà della fase follicolare, 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 trattato da corpo estraneo e rigettato. 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 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)

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

Con amarezza, tuttavia, dobbiamo ancora segnalare la falsità dell'informazione erogata - sempre dalla Gemzell-Danielsson - a proposito, questa volta, degli effetti endometriali di UPA.

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.

Questa stessa falsificazione della realtà scientifica è ripetuta con pervicacia dalla stessa autrice in una Review del 2014,⁽⁵⁶⁾ nel primo capoverso della pag. 687 dove afferma testualmente che “*UPA given in early-luteal phase shows dose-dependent effects with no significant endometrial effects observed following exposure to doses relevant for EC*”.

Ma è nelle righe immediatamente successive che l'autrice supera se stessa e riporta dati che in letteratura proprio non esistono.

La Gemzell-Danielsson, infatti, citando Laliktumar [29] - articolo già menzionato nella bibliografia di questo stesso testo⁽²⁸⁾ e che essa stessa deve conoscere molto bene essendone co-autrice in posizione di estremo rilievo - scrive testualmente:

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

“Per poter studiare gli effetti dei contraccettivi di emergenza (CE) sull'annidamento umano, si è sviluppato un modello tridimensionale in vitro. Si è dimostrato che LNG o UPA alle concentrazioni

usate per la CE non hanno effetti sugli embrioni umani o sulla recettività endometriale e non possono alterare o prevenire l'annidamento[29]”.

Per quanto lo si legga e lo si rilegga, nell'articolo citato di cui essa stessa è ultimo autore, di Ulipristal Acetato (UPA) proprio non si parla. UPA non è testato in alcun modo e neppure compare in alcun punto dello studio.

Anche a volersi esprimere con molta benevolenza, ci troviamo davanti a una menzogna non qualificabile e a un inganno intenzionale nei confronti del Lettore e, aggiungerei, dell'intero mondo scientifico. Ma la falsità va ancora oltre ed è anche nella sostanza del messaggio. In quello studio, infatti, il Mifepristone, molecola estremamente simile a UPA quanto a struttura e attività biologica, impedisce l'annidamento di tutti gli embrioni.

La scelta discutibile di non dire la verità non riguarda, tuttavia, la sola Gemzell-Danielsson: riguarda anche, purtroppo, l'Ente regolatorio europeo dei farmaci, quell'EMA che della verità scientifica e della informazione dovrebbe essere garante nei confronti dei medici e, ancor prima, della popolazione.

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

1. L'efficacia di Ulipristal e Mifepristone nell'interrompere la gravidanza sono equivalenti nei primati (pag.10)
2. Nella contraccezione d'emergenza "*alterazioni dell'endometrio possono contribuire all'efficacia di Ulipristal*", riconoscendosi così un MOA post-concezionale (pag.23)
3. L'EMA è ben consapevole della possibilità che UPA sia utilizzato off-label per interrompere la gravidanza, ma non si sa come ciò possa essere evitato, forse nemmeno attraverso un controllo delle prescrizioni (pag. 45)

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

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

Nonostante questo dato e nonostante le evidenze appena richiamate,^(57,58) nel foglietto illustrativo a pag. 20, punto 1, si sostiene testualmente che "*ellaOne is thought to work by stopping your ovaries from releasing an egg*".⁽¹⁴⁾ E questo è un inganno per la popolazione e per i medici.

EMA è ben consapevole di definire anti-ovulatorio un farmaco, UPA, a prevalente azione post-concezionale e, per di più, in grado di interrompere la gravidanza con la stessa efficacia del Mifepristone.

Altri impieghi terapeutici di Ulipristal

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

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

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

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

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

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

Attualmente Ulipristal micronizzato è disponibile in farmacia per il trattamento pre-operatorio dei fibromi 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.^(48,72)

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. All sites: <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/2010/022474s0001bl.pdf
14. European Medicines Agency. EllaOne: EPAR – Product Information. Annex 1 – Survey of product characteristics. Last update March, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001027/WC500023670.pdf
15. International Federation of Gynecology & Obstetrics (FIGO) and International Consortium for Emergency Contraception (ICEC). "How do Levonorgestrel-only emergency contraceptive pills (LNG ECPs) work to prevent pregnancy?" March, 2012. All sites: 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 UGD, 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>.
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
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 DF, et al. Progestin receptor modulator for emergency contraception: a randomized control trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1089-1097.
42. Moreau C, Trussell J. Results from pooled phase III studies of ulipristal acetate for emergency contraception. *Contraception*. 2012;86(6):673-680.
43. Mozzanega B, Cosmi E, Nardelli GB. Ulipristal acetate in emergency contraception: mechanism of action. *Trends in Pharmacological Sciences* 2013;34:196-7
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 antiprogestin, 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 antiprogestin 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 antiprogestins. *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 antiprogestational/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:277-88.
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. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar PG. Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(10):685-687.
57. "Levonorgestrel and Ulipristal remain suitable emergency contraceptives for all women, regardless of bodyweight" (EMA/631408/2014) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Emergency_contra ceptives_31/WC500176381.pdf
58. CHMP Assessment Report for Ellaone (EMEA/H/C/001027) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001027/WC500023673.pdf
59. Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Intervention for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001324.
60. Taneepanichskul S. Emergency contraception with mifepristone 10 mg in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2009;92:999-1002.
61. Bodensteiner KJ. Emergency contraception and RU-486 (mifepristone): do bioethical discussions improve learning and retention? *Adv Physiol Educ* 2012;36:34-41.
62. Glasier A. Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*;337:1058-64
63. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird D. Mifepristone (RU486) compared with high dose estrogen and progestin for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med*;327:1041-4.
64. Gemzell-Danielsson K, Marions L. Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Hum Reprod Update* 2004,10:341-8.
65. Hapangama DK, Brown A, Glasier AF, Baird DT. Feasibility of administering mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Hum Reprod* 2001;16:1145-50.
66. Agarwal M, Das V, Agarwal A, Pandey A, Srivastava D. Evaluation of mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:e27-9.
67. Croxatto HB. Mifepristone for luteal phase contraception. *Contraception* 2003;68:483-8.
68. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012;366:409-20.
69. Koskas M , Chabbert-Buffet N, Douvier S, Huchon C, Paganelli E, Derrien J. Role of medical treatment for symptomatic leiomyoma management in premenopausal women. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2011;40:858-74.
70. Esteve JL, Acosta R, Pérez Y, Campos R, Hernández AV, Texidó CS. Treatment of uterine myoma with 5 or 10mg mifepristone daily during 6 months, post-treatment evolution over 12 months: double-blind randomised clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;161:202-8.
71. Carbonell Esteve JL, Riverón AM, Cano M, Ortiz AI, Valle A, Texidó CS, Tomasi G. Mifepristone 2.5 mg versus 5 mg daily in the treatment of leiomyoma before surgery. *Int J Womens Health* 2012;4:75-84
72. Shoupe D, Mishell DR, Jr, Page MA, Madkour H, Spitz IM, Lobo RA. Effects of the antiprogestone RU 486 in normal women. II. Administration in the late follicular phase. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1421-6.