

REPRONEWS

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DELLA RIPRODUZIONE

Anno 13 - N. 1 - Gennaio 2011



Società Italiana della Riproduzione®

XVI Week-end Clinico su Infertilità e Contraccezione



Catania 15 • 16 *Aprile* 2011

CONSIGLIO DIRETTIVO S.I.d.R.

Presidente:	Annibale Volpe volpe.annibale@unimo.it
Vice Presidente:	Roberto Palermo roberto.palermo@tin.it
Segretario:	Lamberto Coppola coppola@centrotecnomed.it
Consigliere:	Laura Rienzi laurarienzi@fastwebnet.it
Consigliere:	Carlo Alviggi alviggi@unina.it
Past President:	Guido Ragni g.ragni@icp.mi.it

Direzione esecutiva: **Mkt Consulting**
Via Cassia, 1110 - 00189 Roma
Tel. 06 39746189 - Fax 06 45438292
e-mail sidr@mkt-consulting.it

REPRONEWS

Editor in Chief:	Piergiorgio Crosignani
Direttore Responsabile:	Guido Ragni
Managing Editors:	Antonio Lanzone Antonio Lauria

Comitato di Redazione:

Carlo Alviggi	Faustina Lalatta
Paola Anserini	Carlo La Vecchia
Rosanna Apa	Alberto M. Luciano
Barbara Barboni	Aldo Matteelli
Angelo Cagnacci	Tiziano Motta
Giovanni Maria Colpi	Paolo Moghetti
Nicoletta Di Simone	Ivo Noci
Franco Dondero	Guido Ragni
Anna Pia Ferraretti	Alberto Revelli
Anna Maria Fulghesu	Laura Rienzi
Luca Gianaroli	Edgardo Somigliana
Secondo Guaschino	Filippo Ubaldi
Csilla Krausz	Annibale Volpe

NUMERO 1 - ANNO XIII

Editrice Arte Grafica 2B
via Privata dei Cybo, 3 - 20127 MILANO
Tel 02.26143837 - Fax 02.2829211
e-mail: info@artegrafica2b.it

Sped. in Abb. Post. - AP 70% - Filiale di Milano
- Iscr. Trib. Milano N. 655 del 13/ 10/99
ISBN 8886611145



Società Italiana della Riproduzione®

La SIdR è una libera Associazione interdisciplinare, apolitica, senza fini di lucro fondata nel 1999 a seguito di sollecitazioni e consensi provenienti da più parti, su iniziativa di un folto gruppo di medici e ricercatori.

La S.I.d.R. ha lo scopo di favorire lo sviluppo della clinica, della ricerca e dell'informazione, nonché di promuovere l'aggiornamento e l'educazione permanente in tema di medicina e biologia della riproduzione.

L'Associazione si rivolge al contesto scientifico Italiano della riproduzione in tutte le sue diverse connotazioni sia applicative che di base, anche attraverso le più ampie aperture verso le Società scientifiche affini, le Associazioni degli utenti ed il mondo della ricerca e della produzione farmaceutica. I suoi associati sono infatti per lo più medici, biologi e ricercatori che operano nei settori della medicina e della biologia della riproduzione compreso quello delle tecnologie e delle biotecnologie riproduttive applicate agli animali domestici e di laboratorio.

Organo ufficiale della Associazione è il periodico REPRONEWS.

SOMMARIO

3 *La nascita della F.I.S.S.R.*

8 *L'insufficienza ovarica primaria: cause autoimmuni*

15 *Contraccezione d'emergenza*

25 *Calendario*

La nascita della F.I.S.S.R.

Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione

Il giorno 17 Giugno 2010 si è costituita la Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione in sigla "F.I.S.S.R.". Hanno aderito oltre alla nostra "Società Italiana della Riproduzione" in sigla "S.I.d.R", anche la "Società Italiana di Fisiopatologia della Riproduzione" in sigla "S.I.F.R", la "Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità" in sigla "S.I.A.M.S.", la "Società Italiana Ospedaliera per la Sterilità" in sigla "S.I.O.S.", la "Società Italiana di Andrologia" in sigla "S.I.A.", la "Cecos Italia (Centro studio di conservazione ovociti e sperma umani)", la "Società Italiana di Fertilità e Sterilità e Medicina della Riproduzione" in sigla "S.I.F.E.S. e M.R." e la "Società Italiana Embriologia Riproduzione e Ricerca" in sigla "S.I.E.R.R."

La presenza di ben 8 Società scientifiche italiane nel settore della riproduzione era sicuramente un'anomalia.

Dopo una serie di incontri tra i rappresentanti delle varie Società, grazie all'impegno ed alla volontà di tutti, ma soprattutto alla determinazione del nostro Past-President Prof. Guido Ragni, si è giunti alla costituzione di questa Federazione.

E' stato un lungo, faticoso e, in alcuni passaggi, accidentato cammino iniziato a Milano (Artini, Bulletti, Borini, Costa, Foresta, Motta, Ragni) nel Febbraio 2008 e che ha visto la conclusione a Roma il 27 Giugno 2010, con la riunione della prima Assemblea Costituente dei 24 membri delle 8 Società fondatrici. Il Consiglio Direttivo, nominato dalle Società e ratificato dall'Assemblea, ha individuato in Settembre il Presidente nella persona del Dott. Guido Ragni, ed ha nominato Riccardo Talevi Vice-Presidente e Carlo Foresta Segretario/Tesoriere. Consiglieri eletti sono: Andrea Borini, Vincenzo Gentile, Carlo Bulletti, Giovanni La Sala e Andrea Lenzi.

La Federazione terrà il III Congresso a Riccione dal 26 al 28 Maggio 2011.

Si auspica che la sede e la data rimangano un incontro annuale fisso tra tutti gli operatori ed i ricercatori del settore.

Ancora più importante mi sembra il fatto che la Federazione possa interloquire con i responsabili politici e con i media con un'unica voce.

Sono state già inviate lettere al Ministro della Salute con richiesta di incontro per alcuni chiarimenti su alcuni punti riguardanti:

- 1) i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici le linee-guida per l'accreditamento sulla base delle indicazioni fornite dal Centro Nazionale Trapianti, dal Centro Nazionale Sangue e dalla Conferenza dei Presidenti delle regioni e delle province autonome;
- 2) le autorità di riferimento regionali;
- 3) gli ambiti di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome;
- 4) il grado di importanza ed il ruolo esercitato dal Centro Nazionale Trapianti;
- 5) le modalità, i tempi e l'organo deputato ad effettuare le ispezioni;
- 6) l'obbligo di trasmissione dei dati.

E' stata anche data ampia disponibilità di collaborazione.

Sono state inoltre inviate ad alcuni organi di stampa precisazioni riguardanti notizie e commenti su argomenti di riproduzione umana.

Anche a nome di tutti i soci auguro un proficuo ed intenso lavoro alla Federazione e mi congratulo vivamente con il Prof. Guido Ragni

Annibale Volpe



Roma, 15 ottobre 2010

Onorevole Ministro Fazio,

A nome della Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione (FISSR), che rappresenta tutte le società italiane impegnate nella cura della infertilità, desideriamo manifestare la nostra preoccupazione per alcune situazioni inerenti la applicazione di recenti normative che riguardano la nostra attività e chiederLe un incontro chiarificatore su alcuni temi che ci sembrano al momento confusi. Ci riferiamo in particolare alla normativa che assimila i centri di Procreazione medicalmente assistita (PMA) ad istituti dei tessuti (D.lgs 191/2007 e D.lgs 16/2010).

Premettiamo che riteniamo interesse dei nostri pazienti e nostro, in quanto società scientifiche, **garantire la maggior crescita possibile della qualità, sicurezza e trasparenza delle procedure terapeutiche per l'infertilità in Italia e che siamo stati e saremo assolutamente disponibili alla collaborazione con le istituzioni per raggiungere questo fine**. La preghiamo quindi di interpretare la nostra richiesta di chiarimenti come un ulteriore mezzo per facilitare il comune scopo.

Fatta questa necessaria premessa sintetizziamo in alcuni punti le nostre preoccupazioni.

> Il primo punto di preoccupazione riguarda i reali tempi di adeguamento alle norme. Sia il D.lgs 191 che il D.lgs 16 sono ormai legge dello Stato. Il D.lgs 191 stabiliva nel 2007 con chiarezza **all'articolo 3** che: "Fatte salve le competenze delle regioni e province autonome in materia di autorizzazione al funzionamento degli istituti, il Ministero della salute, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, di seguito denominate: «province autonome», mediante accordo in Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, *emanano le linee guida* per l'accreditamento delle attività di tali istituti, conformemente alla normativa vigente in materia, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro nazionale trapianti, dal Centro nazionale sangue e dall'Istituto superiore di Sanità secondo i rispettivi ambiti di competenza" e **all'articolo 6**, primo comma, che "Con accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, **entro sei mesi dalla data di entrata in vigore del presente decreto, sono definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici** degli istituti dei tessuti e le linee-guida per l'accreditamento, sulla base delle indicazioni all'uopo fornite dal CNT, dal CNS e dalla Conferenza dei Presidenti delle regioni e delle province autonome, per le rispettive competenze". Il Ministero ha ritenuto di creare un "osservatorio" nel 2009 per definire criteri più appropriati e specifici per la Procreazione Assistita, similmente a quanto accadde per i criteri autorizzativi della PMA nel 2004. Una stesura di questo documento che sembrava definitiva, è stata resa disponibile ai Presidenti delle nostre società ed alle regioni nel Gennaio 2010.

A tutt'oggi queste linee guida non hanno seguito un percorso ulteriore, mentre il D.lgs 10/2010, che specifica tutti gli obblighi dei centri, a cui pur esse si riferiscono ampiamente, è ormai legge dello Stato. Vero è che i responsabili del Centro Nazionale Trapianti hanno riferito che le linee guida devono ritenersi un "work in progress", anche per consentire ai centri PMA un lasso di tempo per adeguarsi. Non è però per nulla chiaro se questo esoneri i centri di PMA dall'adeguarsi immediatamente alla legge. Noi crediamo che, in caso di grave incidente medico in un centro, le autorità inquirenti si aspetterebbero di veder applicate le norme di legge.

Crediamo quindi che il ministero debba in qualche modo esplicitare che ci sarà una moratoria nell'applicazione di queste norme, che consenta ai centri di affrontare il difficile e costoso iter di adeguamento alle norme; ci aspettiamo nel contempo una rapida ripresa dell'iter delle linee guida fino al passaggio cruciale della Conferenza Stato Regioni con successiva pubblicazione ufficiale delle stesse.

> Il secondo punto di preoccupazione riguarda l'incertezza su quale realmente sia l'**autorità di riferimento** per questa materia. In relazione a quanto disposto dall'articolo 117, terzo e quinto comma, della Costituzione e dall'articolo 16, comma 3, della legge 4 febbraio 2005, n. 11, le disposizioni dei due

decreti in oggetto riguardano ambiti di competenza legislativa delle regioni e delle province autonome, che dovranno quindi adottare una normativa autonoma. L'articolo 1 del D.Lgs 16/2010 recita *“Ai fini dell'attuazione delle disposizioni recate in materia di cellule riproduttive dal decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, e dal presente decreto, il Ministero della salute e le Regioni si avvalgono della collaborazione del Centro nazionale trapianti, in seguito indicato come «CNT». Sono fatte salve le competenze dell'Istituto superiore di sanità di cui alla legge 19 febbraio 2004, n. 40.”* Sembra dedursi che le Regioni siano l'autorità competente e possano servirsi del CNT o dell'ISS, decidendo quando avvalersi di tale collaborazione. Alle molte richieste dei centri italiani di PMA alle proprie regioni su quale sarà l'organismo di riferimento le Regioni hanno dato risposte molto diverse l'una dall'altra. Si va dalle regioni che affermano che gestiranno in modo completamente autonomo le ispezioni, senza la presenza di ispettori del CNT, alle regioni che pensano di delegare al CNT le ispezioni, a quelle che affermano che devono essere comunicati al CNT soltanto gli eventi avversi, ma tutte le regioni concordano nel fatto che la autorizzazione dei centri sia una prerogativa regionale. Ci risulta che il CNT stia organizzando corsi per ispettori regionali e chiaramente apprezziamo questo sforzo di uniformare la cultura degli ispettori; risulta però anche che durante gli incontri con i rappresentanti regionali i rappresentanti del CNT abbiano affermato che le ispezioni verranno effettuate da ispettori locali affiancati da loro ispettori; questo sulla base del fatto che il CNT ritiene di essere la “autorità competente” in quanto espressione del Ministero della Salute. Tra l'“avvalersi” di un istituto e definirlo l'autorità competente pare esserci una differenza. Non ci sembra una ambiguità di poco conto, tanto più se le regioni avranno differenti interpretazioni e comportamenti. Crediamo che i centri debbano sapere chi e quando deciderà le ispezioni e chi le effettuerà.

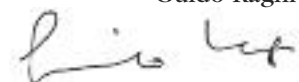
> Il terzo punto riguarda l'obbligo di trasmissione dei dati sui cicli di riproduzione assistita. I centri PMA ogni anno inviano all'ISS /registro nazionale PMA i dati sui trattamenti effettuati, impegno aggiuntivo rispetto agli altri campi della medicina e chirurgia. Recentemente le Regioni hanno girato ai centri la richiesta del CNT di trasmettere informazioni sia sulla conformità ai requisiti delle nuove norme (a scopo soltanto conoscitivo) sia sui trattamenti effettuati. Si tratta in realtà di parte degli stessi dati di cui l'ISS /Registro nazionale PMA è già in possesso, per cui non si comprende la ragione di un doppio invio di dati a due istituzioni che, tra l'altro, sono collocate nello stesso edificio e potrebbero facilmente comunicare.

Inoltre non risulta da nessun punto dei due decreti che i centri debbano comunicare dati sui trattamenti al CNT, a meno che non sia stato completamente frainteso il dovere dei centri di mantenere la “tracciabilità” del percorso di cellule ed embrioni. In effetti la tracciabilità deve ovviamente essere garantita da ogni centro al suo interno e quando, raramente, si trasferiscono materiali tra diversi centri, ma la legge non prevede né in Italia, né in alcun altro paese europeo, che debba esistere una centralizzazione al ministero di tutte queste informazioni. Questa richiesta di inviare dati al CNT, peraltro più volte reiterata da alcune regioni con l'insistenza su una dead line a breve termine, ha generato forte disagio e confusione nei centri ed il sospetto che sia in atto un conflitto di competenza tra istituzioni e non una semplice mancanza di comunicazione tra esse. Vogliamo chiarire che il campo d'applicazione dei D.Lgs 16/2010 e 191/2007, come detto nelle linee guida dell'osservatorio, si estende alla qualità e sicurezza delle cellule durante il prelievo, e dei gameti, degli zigoti e degli embrioni durante la manipolazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione al centro sanitario in cui verranno applicate (quasi invariabilmente quello dove sono state trattate, vista la legge 40). Non si estende all'applicazione clinica sul paziente dei gameti, zigoti ed embrioni (con atti chirurgici, inseminazione o trasferimento di embrioni). La raccolta dei dati clinici richiesta dal Registro Nazionale PMA dell'ISS ci sembra già un onere sufficientemente gravoso a cui i centri di PMA fanno comunque fronte ogni anno con una adesione pressoché totale.

In conclusione, Signor Ministro, crediamo sia indispensabile che Lei dia l'occasione di un incontro alla Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione, che rappresenta oggi tutti gli operatori coinvolti nella cura dell'infertilità. Il chiarimento delle ambiguità qui rappresentate potrà certamente consentirci di offrire il nostro supporto per una collaborazione serena e fattiva dei nostri centri e dei nostri organismi scientifici con le Istituzioni, nell'interesse della salute dei nostri pazienti.

Cordiali saluti

Il Presidente FISSR
Guido Ragni





Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione

Consensus della Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione sulle modalità procedurali della PMA dopo la sentenza della Corte Costituzionale sulla Legge 40/2004.

Premessa

La recente sentenza della Corte Costituzionale modifica alcuni dei punti cardine della legge 40 e delle relative linee guida applicative. Riteniamo che il contenuto della sentenza della Corte Costituzionale comporti l'introduzione di nuovi elementi nell'applicazione coerente della Legge 40, che richiedono una posizione unitaria degli operatori del settore.

Riteniamo quindi utile fornire un contributo scientifico alla ricerca di una sintesi condivisa e pragmaticamente applicabile:

- *La necessità di offrire alle coppie ed in particolare alle donne, che subiscono una terapia impegnativa e non priva di rischi, il massimo dell'efficacia terapeutica ed il minimo dei rischi per la propria salute fisica e psichica, limitando al minimo l'invasività e reiterazione degli atti terapeutici.*
- *La necessità di contenere al massimo la creazione di embrioni in eccesso e quindi la loro crioconservazione, se non sia prevedibile una concreta possibilità di impianto futuro.*
- *La necessità di tutelare la salute dei nati, in particolare limitando al massimo le gravidanze multiple, principale causa di morbilità e mortalità materna e feto-neonatale.*

Le principali linee di innovazione internazionali hanno portato ad una maggiore modulazione e personalizzazione delle terapie, tendenti a migliorare la qualità embrionaria più che la quantità, ed a privilegiare una forte limitazione del numero di embrioni trasferiti in utero, limitando altresì la quantità di embrioni crioconservati. L'insieme di questi cambiamenti consente oggi in alcuni paesi un tasso di gravidanza cumulativo doppio di quello italiano, un tasso di gemellarità contenuto all'1%, l'azzeramento delle gravidanze multiple con relativi ricoveri in unità di terapia intensiva neonatale, il contenimento della esposizione a farmaci della paziente. Non ultimo è da considerarsi un notevole contenimento della spesa sanitaria, rappresentata per la maggior parte proprio dall'assistenza ai prematuri da gravidanza multipla nonché dalla reiterazione dei trattamenti per molteplici cicli.

La Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione (FISSR) ritiene oggi, alla luce del dettato della sentenza della Corte Costituzionale dell'1 aprile 2009 (sentenza n. 151 pubblicata su GURI del 13 Maggio 2009), che sia necessario fare uno sforzo, in sintonia con gli organi istituzionali deputati, per identificare un percorso nuovo e condiviso, nell'interesse della salute della donna e del nascituro. Il percorso deve rimanere nell'ambito della legge 40 per tutto ciò che nella legge stessa resta valido e deve altresì tenere conto delle istanze europee che prevedono un innalzamento dei livelli qualitativi di tutti i centri che utilizzano cellule umane a scopo terapeutico (Direttiva 2004/23/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, Decreto Legislativo 6 novembre 2007, n. 191, ESHRE position paper, 2008).

Viene proposto quindi un progetto che ruota su alcuni cardini fondamentali:

- *Personalizzazione del "piano terapeutico" individuale per ogni paziente e coppia*
- *Definizione individualizzata del numero ottimale di embrioni necessario ad ottenere la gravidanza*
- *Forte limitazione degli embrioni da trasferire in utero, per evitare gravidanze plurime*
- *Limitazione della crioconservazione embrionale al minimo indispensabile, valutando caso per caso il momento del trasferimento embrionario ed il momento della crioconservazione, tenendo presente che molti embrioni in vitro, come peraltro in vivo, arrestano il loro sviluppo.*
- *Definizione di embrioni non evolutivi: l'embrione è considerato non evolutivo quando, 24 ore dopo la precedente osservazione, non è andato incontro ad ulteriore divisione cellulare. Questi embrioni saranno tenuti in osservazione fino al loro naturale estinguersi. Gli embrioni evolutivi sono quindi quelli ottenuti dalla somma degli embrioni trasferiti più gli embrioni crioconservati*
- *Nel caso la coppia richieda la conoscenza dello stato di salute dell'embrione (legge 40/2004 art. 14, comma 5) possibilità di diagnosi genetica preimpianto con proibizione di esami a finalità eugenetica, così come definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (Review of Ethical Issues in Medical Genetics, WHO Geneva 2003) e dalla Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea (Carta di Nizza).*

La Federazione propone quindi procedure basate sulle più recenti esperienze internazionali ed in coerenza con il dettato della sentenza della Corte Costituzionale.

Procedure Cliniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA).

La rilettura della Legge 40/2004 alla luce della sentenza della Corte Costituzionale lascia al medico il dovere di decidere quale sia il numero "necessario" di embrioni da formare ed il numero da trasferire all'interno dell'utero della paziente.

Tenendo presente le premesse fatte, diventa quindi importante predisporre un **piano terapeutico individualizzato** per ogni coppia in base alle caratteristiche anamnestiche, biologiche e prognostiche di ogni singola coppia, nel rispetto della legge e delle evidenze cliniche.

La decisione clinica è in scienza e coscienza di stretta competenza dello specialista.

Premesso che è impossibile potere prevedere con precisione le capacità di sviluppo di ogni singolo ovocita, e quali e quanti ovociti saranno destinati a produrre embrioni vitali una volta inseminati, l'evidenza clinica dimostra che **i fattori che maggiormente influiscono sulla prognosi** sono:

- Età della partner femminile
- Qualità del liquido seminale
- Precedenti fallimenti
- Tipo di risposta ovarica

Queste condizioni prognostiche sono la base della decisione del clinico avendo come obiettivo:

- Il massimo di probabilità di ottenere il numero di embrioni considerato necessario per il trasferimento nel ciclo a fresco;
- Ridurre al minimo la necessità di crioconservare embrioni;
- Limitare al massimo gli embrioni da trasferire, esponendo la paziente alla più alta possibilità di successo e, contemporaneamente, al minimo rischio di gravidanze multiple.

In numerose condizioni in cui non è auspicabile eseguire ripetuti cicli di induzione della crescita follicolare multipla per una pregressa o persistente patologia presente al momento in cui la coppia fa richiesta di accesso ad un programma di PMA e condizioni in cui la procedura prevede limiti oggettivi legati alla patologia riproduttiva della coppia è indispensabile ottimizzare un ciclo di PMA utilizzando **tutti** gli ovociti idonei con l'eventuale crioconservazione degli embrioni soprannumerari da trasferire in tempi successivi.

- Pregressa Sindrome da Iperstimolazione Ovarica (SIO) o pazienti ad alto rischio di SIO gli ovociti idonei con l'eventuale crioconservazione degli embrioni soprannumerari da trasferire in tempi successivi.
- Pazienti con ripetuto fallimento d'impianto e/o di età superiore ai 38 anni.
- Trombofilie congenite o acquisite.
- Azoospermia non ostruttiva o criptozoospermia e, comunque, in tutti i casi in cui vi sia un elevato rischio di mancato recupero di gameti maschili o di grave riduzione delle probabilità di fertilizzazione.
- Pregresse neoplasie ormono-dipendenti (ovaio, mammella, tiroide ecc).
- Malattie autoimmunitarie (lupus, sclerosi multipla ecc).
- Pregressa chirurgia pelvica per endometriosi III-IV stadio.
- Patologie sistemiche (cardiovascolari, renali, epatiche ecc).
- Pazienti sottoposte a diagnosi preimpianto.
- Pazienti sottoposte a trapianto d'organo.
- Pregresso totale fallimento della fertilizzazione.

Per quanto riguarda l'utilizzo di ovociti crioconservati, la valutazione del numero di ovociti da inseminare deve essere eseguita in base alle competenze di ogni singolo Centro, in quanto, allo stato attuale, la tecnica presenta numerose variabili di efficienza ed efficacia.

I Presidenti di tutte le Società Italiane di Medicina della Riproduzione si atterranno alla suddetta condizione metodologica di lavoro nel rispetto della legge 40/2004 e della Sentenza della Corte Costituzionale dell'1 aprile 2009 (sentenza n. 151 pubblicata su GURI del 13 Maggio 2009).

La Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione

Presidente:	Guido Ragni
Vice Presidente:	Riccardo Talevi
Segretario/Tesoriere:	Carlo Foresta
Consiglieri:	Andrea Borini, Carlo Bulletti, Vincenzo Gentile, Giovanni La Sala, Andrea Lenzi

30 novembre 2010

L'INSUFFICIENZA OVARICA PRIMARIA: CAUSE AUTOIMMUNI

G. D'Ippolito¹, A. La Marca^{1,2}, A. Falorni³, A. Volpe¹

L'insufficienza ovarica può essere conseguente sia ad eventi fisiologici, sia patologici. L'esaurimento fisiologico età-dipendente della funzione ovarica, definito come menopausa, si verifica normalmente intorno ai 48-52 anni nei paesi occidentali. Comunque, in circa l'1% delle donne una condizione apparentemente simile si verifica prima dei 40 anni, condizione che viene definita in letteratura scientifica come: esaurimento ovarico prematuro, menopausa precoce, amenorrea ipergonadotropa o ipogonadismo ipergonadotropo (1-3). Questa condizione è caratterizzata da amenorrea secondaria (raramente amenorrea primaria), aumento della concentrazione di gonadotropine nel siero e ipoestrogenismo con infertilità associata. In presenza di un normale cariotipo, l'insufficienza ovarica può verificarsi approssimativamente in 1 donna su 100 prima dei 40 anni, 1 donna su 1000 prima dei 30 anni di età ed in 1 donna su 10000 prima dei 20 anni di età (4).

Questa condizione è una disfunzione con una presentazione clinica ed un decorso complessi, solitamente definita come "ovarian failure". In molte pazienti è possibile documentare una residua attività follicolare (sia tramite esami ecografici, sia sulla base di parametri ormonali) e la funzione riproduttiva può, per alcuni anni, non essere totalmente abolita dopo la diagnosi clinica. Un termine scientificamente più accurato per questa patologia è quello di "insufficienza ovarica primaria" (POI) (5,6).

Nonostante le alte concentrazioni sieriche di gonadotropine caratterizzino la POI in donne con amenorrea, l'aumento dei livelli di ormone follicolo stimolante nel siero non rappresentano necessariamente un evento precoce nella storia naturale della malattia. La riduzione dei livelli sierici di inibina precede, in alcuni casi per alcuni anni, i segni clinici di insufficienza ovarica (7). In più, è stato recentemente evidenziato che concentrazioni sieriche di ormone anti-mulleriano (AMH) rappresentano il miglior marker per stimare il pool follicolare residuo e che la riduzione dei livelli di AMH è l'evento più precoce che può essere documentato in donne che successivamente svilupperanno insufficienza ovarica (8).

Negli anni recenti, lo spettro clinico della POI si è ampiamente esteso e il numero di cause conosciute della malattia è aumentato, sebbene la maggior parte dei casi clinici della POI rimane idiopatica. Alcune condizioni possono causare una riduzione precoce della funzione ovarica, incluso noxae esterne (interventi chirurgici, chemioterapia, radioterapia pelvica, malattie infettive) e aberrazioni cromosomiche (come la monosomia del cromosoma X, traslocazioni o delezioni parziali) o malattie genetiche (come una premutazione dell'X fragile, mutazioni del BMP15 o del DIAPH2) (5,6). Una lunga lista di polimorfismi del gene implicato è stato associato ad un aumentato rischio di POI, nonostante vi siano risultati contrastanti per alcuni di loro (5).

Insufficienza ovarica primaria di origine autoimmune

Un'origine autoimmune è stata proposta per spiegare il 30% dei casi di insufficienza ovarica primaria (POI) (9,10), ma una stima più accurata indica che una reazione ovarica autoimmune documentata può essere dimostrata in non più del 4-5% delle donne con insufficienza ovarica (11,12). Per definire una malattia "autoimmune" devono essere soddisfatti alcuni criteri. Innanzitutto, la malattia dovrebbe essere caratterizzata dalla presenza di anticorpi e cellule T autoreattive circolanti. In secondo luogo, un'associazione con polimorfismi dei geni che influenzano la funzione del sistema immunitario, come il complesso HLA del cromosoma 6, è tipicamente osservata nelle malattie autoimmuni (sebbene questo non sia un criterio assoluto come si verifica, invece, nella sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1 APS1 che è una patologia monogenica dovuta alle mutazioni del gene regolatore autoimmune AIRE) (13,14).

Una principale caratteristica delle malattie autoimmuni organo-specifiche (come avviene nell'insufficienza ovarica di origine autoimmune) è l'invasione dell'organo bersaglio da parte di cellule mononucleate, linfociti e monociti. Infine, le malattie autoimmuni tendono ad associarsi nello stesso individuo

più frequentemente che nella popolazione generale. Una principale limitazione nello studio dei meccanismi molecolari dell'autoimmunità ovarica è l'indisponibilità di un modello animale di ooforiti autoimmuni spontanee. Si è tentato, su un modello animale, attraverso la timectomia neonatale, di far sparire il ruolo critico di cellule regolatorie T (T-reg) CD4+ CD25+ (15) coinvolte nei processi di soppressione autoimmune (inclusa l'ooforite) che avvengono nei linfonodi regionali, sotto una stimolazione continua da parte di antigeni autologhi (16). L'autoantigene ovarico identificato nel modello animale della timectomia neonatale è la proteina MATER (Maternal Antigen That Embryo Requires) ooplasma-specifica.

L'immunizzazione dei topi con un peptide della catena dell'inibina alfa induce un iniziale aumento della fertilità dovuta alla riduzione della down regulation sulla secrezione di FSH (17). In una seconda fase ritardata, l'attivazione di cellule T CD4+ porta ad una invasione linfocitaria dell'ovaio che si verifica parallelamente ad una diminuzione della fertilità e della funzione ovarica (17).

Sfortunatamente, ad oggi, nessuna evidenza supporta l'ipotesi che questi modelli animali siano ad ogni modo simili all'insufficienza primaria ovarica autoimmune umana. Per cui, la prima domanda che necessita di una risposta è: qual è l'evidenza clinica per dimostrare l'esistenza di POI autoimmuni negli esseri umani?

Alcune malattie autoimmuni sono più frequenti nelle donne con POI rispetto alla popolazione generale, e, viceversa, la POI avviene più frequentemente in donne affette da alcune malattie autoimmuni che in altre donne. Approssimativamente il 15 % delle donne con POI presenta tiroidite autoimmune (11) e la frequenza di POI è più alta nelle donne con T1DM rispetto alla popolazione generale (11).

Comunque, deve essere notato che segni biochimici e/o ecografici di tiroidite possono essere riscontrati nel 10-15% delle donne della popolazione generale e che la concomitante associazione di POI e tiroidite o POI e T1DM nella stessa donna non giustifica di per sé una diagnosi di POI autoimmune. Similarmente, la POI può sporadicamente essere associata con altre malattie organo o non organo-specifiche, ma la possibilità di un'associazione casuale non può essere esclusa (11). Certamente più rilevante è l'associazione tra la POI e la malattia autoimmune di Addison (AAD) (11,18,19). Approssimativamente il 4-8% delle donne con POI sono positive per autoanticorpi surrenalici circolanti, una frequenza significativamente più alta di quella attesa nella popolazione generale (<0,5%) (18,19). D'altra parte, il 10-20% delle donne con AAD sviluppano POI prima dei 40 anni (18). La Società Italiana Addison ha raccolto dati clinici e campioni biologici di 365 pazienti con insufficienza surrenalica primaria (malattia di Addison) dell'Italia conti-

mentale. Di 185 donne con AAD arruolate, 41 (22%) aveva segni clinici e biochimici di POI (Falorni et al, dati non ancora pubblicati). Nell'APS1, il rischio di POI è particolarmente alto, raggiungendo il 50-70% delle donne in alcuni studi (13,14). In accordo a ciò, la forte associazione della POI con la cosiddetta APS di tipo 1 (una malattia monogenica caratterizzata dall'associazione di AAD, ipoparatiroidismo autoimmune e candidosi cronica) e di tipo 2 (una sindrome poligenica caratterizzata dall'associazione di AAD con un gruppo di altre malattie autoimmuni di cui l'ipoparatiroidismo non fa parte) supporta chiaramente l'ipotesi che alcuni casi di POI sono di origine autoimmune.

Anticorpi ovarici: quali sono i markers per identificare le donne con poi autoimmune? quanto sono sensibili e specifici?

La prima dimostrazione dell'esistenza di autoanticorpi ovarici risale ad alcuni studi pubblicati negli anni '60 che usavano l'immunofluorescenza indiretta su sezioni criostatiche di surrene, ovaio, testicoli e placenta (20,21). Studi seguenti hanno ripetutamente confermato l'esistenza di autoanticorpi ovarici in donne con POI (22-25). Un'interessante caratteristica degli autoanticorpi ovarici rilevati tramite immunofluorescenza indiretta è che essi cross-reagiscono con antigeni espressi su altri tessuti, maggiormente della corteccia surrenalica, testicolo e placenta, cosa che indica che gli autoantigeni riconosciuti da questi autoanticorpi non sono ristretti solamente all'ovaio, ma espressi anche su altri organi. Quindi, una definizione più corretta di questi autoanticorpi è quella di Steroid-Cell Autoantibodies (StCA). E' molto interessante notare che, sebbene tutti i componenti tissutali sono presenti nelle sezioni ovariche crioconservate usate per i saggi anticorpali, il pattern di StCA immunofluorescenti è ristretto alle cellule della teca dei follicoli in crescita con nessuna reazione dei follicoli primari o delle cellule della granulosa nei follicoli preantrali e antrali. Gli stessi autoanticorpi reagiscono specificamente con le cellule di Leydig del testicolo.

L'immunofluorescenza indiretta è il metodo più comunemente usato per individuare autoanticorpi ovarici nel siero umano, anche nelle applicazioni cliniche. Comunque, l'accuratezza di questo metodo è stata messa in discussione, soprattutto a causa della sua bassa specificità diagnostica (26). Alcuni degli autoantigeni riconosciuti tramite StCA sono stati identificati come enzimi steroidogenici 17-idrossilasi (17 OH) e come enzimi di clivaggio della catena laterale (P450scc) (19,20,27,28). Lo sviluppo di test immunoradiometrici, usando autoantigeni ricombinanti umani 35S-radiomarcanti in vitro, ha permesso la stima della sensibilità e specificità diagnostica di 17OHAb e P450sccAb per la POI di origine autoimmune (19,20,27,28). Ognuno dei 2 maggiori autoanticorpi degli enzimi steroido-

genici (17OHAb e P450sccAb) può essere individuato nel 50-80% delle donne positive per StCA (19,20,27,28) (Tabella 1). Complessivamente, oltre il 90% delle donne StCA positive sono anche positive per 17OHAb e/o P450sccAb, che dimostra che 17OH e P450 sono i maggiori bersagli di StCA, ma anche che esistono altri autoantigeni non ancora identificati che possono essere conosciuti attraverso un altro pattern di StCA.

E' molto interessante notare che, la presenza di StCA, 17OHAb e/o P450sccAb può essere identificata quasi esclusivamente in donne con POI che so-

cesso ovarico autoimmune in corso. Per questa ragione, non c'è indicazione per eseguire una biopsia ovarica per il solo proposito diagnostico di confermare un'autoimmunità ovarica. D'altra parte, in assenza di autoanticorpi ovarici e surrenalici, nessun segno istologico di processo autoimmune può tipicamente essere rilevato alla biopsia ovarica, anche in donne che presentano altre patologie autoimmuni, come tiroidite, T1DM, malattie infiammatorie dell'intestino o LES (35,36), che dimostra chiaramente che una classificazione di POI autoimmune non può essere basata solo sulla presenza di

Tabella 1. Frequenza autoanticorpi diretti contro enzimi steroidogenici in pazienti con insufficienza surrenalica primaria e/o POI

	<i>21OHAb</i>	<i>StCA</i>	<i>17OHAb</i>	<i>P450sccAb</i>	<i>3βHSDAb</i>
AAD	95-100%	15-25%	10-15%	10-15%	<0.5%
POI associata ad AAD	95-100%	85-90%	50-70%	70-80%	<2%
POI associata ad altre patologie autoimmuni					
diverse da AAD	0%	<0.5%	<0.5%	<0.5%	<2%
POI	0%	<0.5%	<0.5%	<0.5%	<0.5%

3βHSDAb: 3β-hydroxysteroid-dehydrogenase autoantibodies; 17OHAb: 17α-hydroxylase autoantibodies; 21OHAb: 21-hydroxylase autoantibodies; AAD: Autoimmune Addison Disease; POI: Premature Ovarian Insufficiency; P450sccAb: side-chain cleavage enzyme autoantibodies; StCA: Steroid-Cell Autoantibodies. Derived from Ref. 12,18,19,27,28 and unpublished data of the Authors.

no anche positive per autoanticorpi surrenalici (Tabella 1), più specificamente autoanticorpi 21-idrossilasi (21OHAb), il più importante marker immunologico di AAD. L'associazione di autoimmunità di cellule steroidogeniche con autoimmunità surrenalica è così forte che 21OHAb sembra essere il marker con la più alta sensibilità diagnostica per POI di origine autoimmune (12,27,28), anche se 21OH è selettivamente espresso nella corteccia surrenalica. In assenza di 21OHAb, meno dello 0,5% delle donne con POI può essere trovato positivo solo per uno di questi tre markers: StCA, 17OHAb o P450sccAb. Quindi, segni biochimici inequivocabili di autoimmunità ovarica diretta contro enzimi steroidogenici sono presenti quasi esclusivamente in donne con AAD clinica o subclinica.

Nella ricerca di ulteriori markers autoanticorpali, è stato inizialmente proposto che l'enzima steroidogenico 3β-idrossisteroide-deidrogenasi (3βHSD) sarebbe un obiettivo in donne con POI idiopatica (29). Studi seguenti, che hanno usato metodiche RBA sensibili e specifiche, hanno comunque permesso di escludere ciò e, ad oggi, 3βHSD non è considerato un autoantigene associato con POI autoimmune (28,30).

Alcuni studi hanno dimostrato che una ooforite autoimmune può essere ritrovata tramite biopsia ovarica solo in donne positive per autoanticorpi ovarici e/o surrenalici (11,12,21,31-34) che confermano che la presenza di autoanticorpi diretti contro cellule steroidogeniche identifica donne con un pro-

cesso ovarico autoimmune, in assenza di autoanticorpi specifici nel siero.

L'ooforite autoimmune è caratterizzata da una selettiva invasione di cellule mononucleate dello strato cellulare della teca dei grandi follicoli antrali, con follicoli a uno stadio di sviluppo più precoce liberi da una infiltrazione linfocitaria (11,12). Ciò è confermato anche dallo staining selettivo delle cellule della teca eseguito con immunofluorescenza indiretta e conferma che il processo autoimmune delle cellule ovariche steroidogeniche è maggiormente diretto, appunto, contro le cellule della teca.

Se la presenza di autoanticorpi diretti contro enzimi steroidogenici è un marker sensibile e specifico di SCA-POI, la loro assenza non esclude la possibilità che altri autoanticorpi possano essere presenti e altri meccanismi autoimmuni possano essere attivi. Comunque, sebbene autoanticorpi diretti verso un'altra lunga serie di altri potenziali autoantigeni, come il recettore dell'ormone LH (37), FSH (38), Zona Pellucida (10,39), 82-86kDa Ags e 52-63 kDa Ags (40) siano stati proposti come marker di autoimmunità ovarica in alcuni studi, l'associazione di questi autoanticorpi con la POI non è stata confermata in altri (41,42) e attualmente non abbiamo saggi immunoradiometrici affidabili disponibili per questi markers. Il nostro gruppo ha sviluppato un test RBA per la evidenziazione di autoanticorpi diretti contro recettori LH, usando una tecnica simile sviluppata per la rilevazione di autoanticorpi diretti contro enzimi steroidogenici. In un gruppo di ol-

tre 130 donne con POI idiopatica oppure SCA-POI, non si è ritrovato immunoprecipitato sierico radiomarcato diretto contro il recettore LH umano (A. Brozzetti) e ciò porta ulteriori evidenze per concludere che questa proteina non è un importante autoantigene associato ad insufficienza ovarica umana. Solo la rilevazione di autoanticorpi diretti contro enzimi steroidogenici può, di conseguenza, assicurare, ad oggi, un'accurata identificazione di donne con ooforite autoimmune. Così, usando autoanticorpi diretti contro gli enzimi steroidogenici, la SCA-POI rappresenta approssimativamente il 4-5% di tutti i casi di POI.

rono di seguito confermati da uno studio più ampio (46) che dimostrava livelli aumentati di inibina B nel siero ed inibina totale in un gruppo di 22 donne con SCA-POI, se paragonate a quelli di 71 donne con POI idiopatica, non autoimmune e a quelli di 90 donne sane in età fertile.

I risultati di questi studi (45,46) portano alla formulazione di una nuova ipotesi della fisiopatologia di SCA-POI. Differentemente da altre forme di insufficienza ovarica, in cui una riduzione generale della funzione ovarica può essere osservata, la SCA-POI dovrebbe essere caratterizzata da una distruzione autoimmune selettiva delle cellule della teca con la pre-

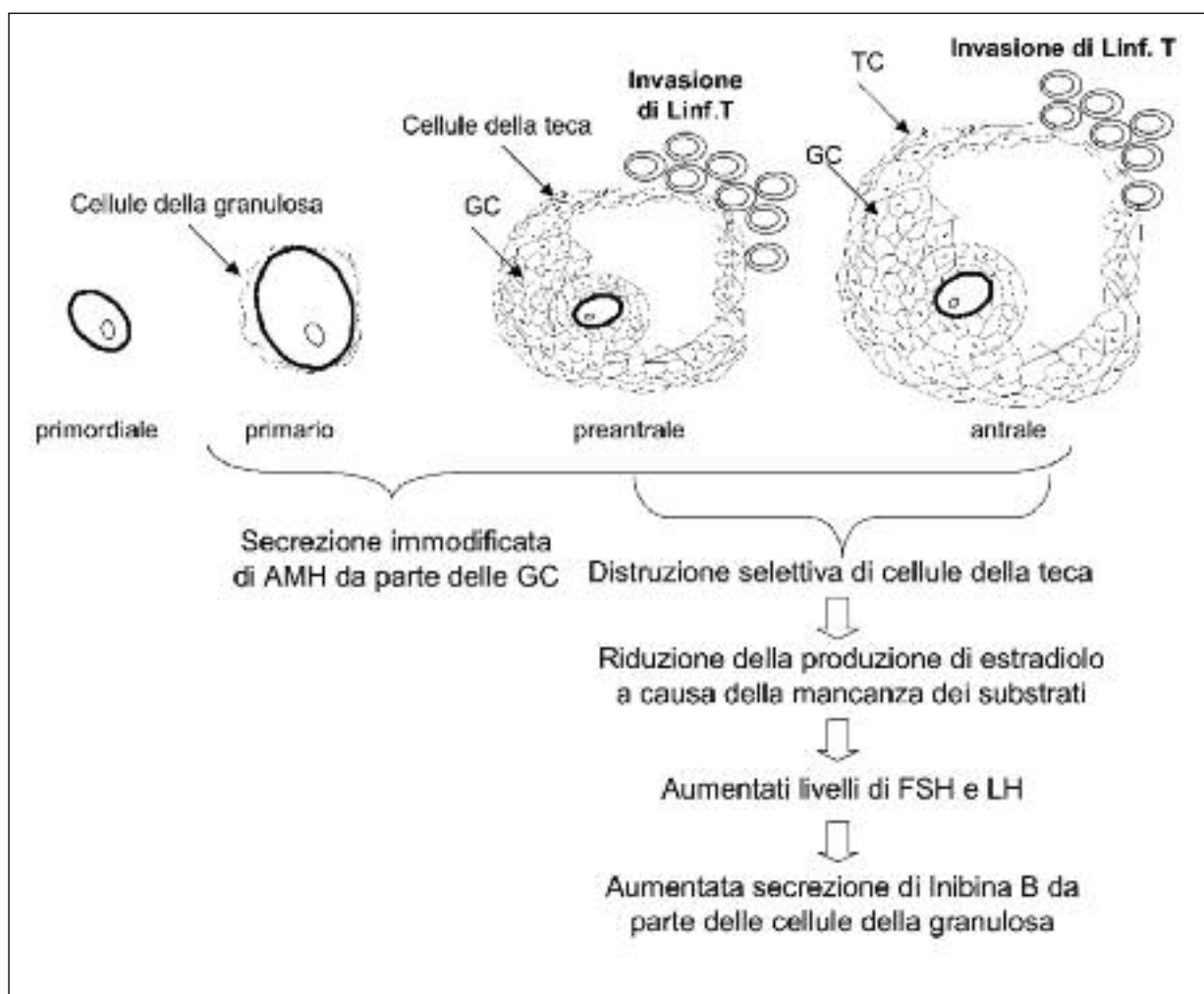


Figura 1

Fisiopatologia dell'insufficienza ovarica autoimmune umana

La POI è normalmente associata alla riduzione della sintesi e della secrezione di inibina (43) e AMH (44), come risultato di un progressivo declino della funzione ovarica. Uno studio effettuato su 3 donne con SCA-POI (45) ha comunque messo in discussione questo paradigma, con un'aumentata concentrazione di inibina B evidenziata nel siero di queste pazienti. Nello stesso studio (45), è stato anche mostrato che SCA-POI terminava con uno sviluppo multifollicolare ed era associata ad una ridotta secrezione di androstenedione ed estrone. Questi iniziali ritrovamenti fu-

servazione delle cellule della granulosa che produce basse quantità di estradiolo a causa della mancanza dei substrati. Il seguente aumento dei livelli di FSH stimolerebbe probabilmente le cellule della granulosa che, in risposta a ciò, produrrebbero aumentate quantità di inibina (Fig.1).

I livelli di AMH sono stati trovati normali in donne con amenorrea ipogonadotropica mentre essi sono molto bassi o non evidenziabili in donne con menopausa fisiologica o amenorrea ipergonadotropica (POI) (44,47,48). Dato che l'AMH è esclusivamente prodotto da follicoli antrali primari e preantrali/ piccoli antrali, i rilievi con metodiche di immunofluorescenza

e immunoistochimica dell'assenza di una reazione infiammatoria attorno ai follicoli primari (11,12) fornivano un razionale per stimare la produzione di AMH in donne con SCA-POI. In un recente studio del nostro gruppo (49), concentrazioni normali sieriche di AMH, evidenziate in 2/3 delle donne con SCA-POI recentemente diagnosticata, dimostrano l'esistenza di un sottogruppo di donne con POI con un pool follicolare ovarico preservato per alcuni anni. Si è visto inoltre che, dopo una durata della malattia di 5 anni, l'AMH non era più rilevabile nel 93% delle pazienti con SCA-POI (49).

Conclusione

Recenti dati sulla secrezione follicolare di inibina B e AMH nelle pazienti con SCA-POI sono importanti per alcune ragioni. I markers immunologici e istologici di ooforite autoimmune sono quasi completamente ristretti a donne con un processo autoimmune surrenalico clinico o subclinico in corso (Tabella 1), follow-up di donne con AAD a rischio di SCA-POI. Grazie a test seriati di concentrazioni sieriche, l'AMH può fornire informazioni importanti sul tasso di perdita di riserva follicolare. In secondo luogo, poiché l'AMH è un marker ovarico affidabile utilizzato nella fisiopatologia della riproduzione in donne non iperogonadotropiche (50), i risultati del nostro studio (49) sono altamente rilevanti per trials clinici programmati di immunoterapia tesi a preservare la funzione tissutale residua e/o a ritardare la progressione del processo autoimmune ovarico in donne con SCA-POI.

Infine, per quelle pazienti affette da SCA-POI, in cui la misurazione di inibina B e AMH indica una quota preservata di follicoli primordiali e primari, la futura disponibilità di tecniche di follicologenesi in-vitro potrà essere particolarmente rilevante.

Bibliografia

- Conway S. Primary ovarian failure. Wass AH, Shalet SM, editors. *Endocrinology and diabetes*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2002. pp. 1107-1113.
- Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1355-1363.
- Rees M, Purdie D. Premature menopause. In: *Management of the menopause: the handbook*. 4th ed. London: Royal Society of Medicine Press Ltd.; 2006. pp. 142-149.
- Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Horm Res* 2007; 68:196 - 202.
- Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:499 - 509. This is the first paper proposing to substitute the term POF with premature ovarian insufficiency (POI).
- Nelson LM. Clinical practice: primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360:606-614.
- Welt CK, McNicholl D, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:105-111.
- La Marca A, Volpe A. Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:603 - 610.
- Meskhi A, Seif MW. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:418-426.
- Calongos G, Hasegawa A, Komori S, Koyama K. Harmful effects of antizona pellucida antibodies in folliculogenesis, oogenesis, and fertilization. *J Reprod Immunol* 2009; 79:148 - 155.
- Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997; 18:107-134.
- Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, et al. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005; 84:958 - 965.
- Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1049-1055.
- Peterson P, Pitkanen J, Sillanpaa N, Krohn K. Autoimmune polyendocrineopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED): a model disease to study molecular aspects of endocrine autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 2004; 135:348 - 357.
- Samy ET, Setiady YY, Ohno K, et al. The role of physiological self-antigen in the acquisition and maintenance of regulatory T-cell function. *Immunol Rev* 2006; 212:170-184.
- Samy ET, Parker LA, Sharp CP, Tung KSK. Continuous control of autoimmune disease by antigen-dependent polyclonal CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the regional lymph node. *J Exp Med* 2005; 202:771-781.
- Altuntas CZ, Johnson JM, Tuohy VK. Autoimmune targeted disruption of the pituitary-ovarian axis causes premature ovarian failure. *J Immunol* 2006; 177:1988 - 1996.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 2002; 23:327-364.
- Falorni A, Laureti S, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:369 - 389.
- Blizzard RM, Chee D, Davies W. The incidence of adrenal and other antibodies in sera of patients with idiopathic adrenal insufficiency (Addison's disease). *Clin Exp Immunol* 1967; 2:19-30.
- Irvine WJ, Chan MMW, Scarth L, et al. Immunological aspects of premature ovarian failure associated with idiopathic Addison's disease. *Lancet* 1968; 2:883 - 887.
- Sotsiou F, Bottazzo GE, Doniach D. Immunofluorescence studies on autoantibodies to steroid-producing cells, and to germline cells in endocrine diseases and infertility. *Clin Exp Immunol* 1980; 39:97-111.
- Elder M, MacLaren N, Riley W. Gonadal autoantibodies in patients with hypogonadism and/or Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:1137 - 1142.
- Ahonen P, Miettinen A, Perheentupa J. Adrenal and steroidal

- cell antibodies in patients with autoimmune polyglandular disease type I and risk of adrenal and ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:494-500.
- Betterle C, Rossi A, Dalla Pria S, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:35-43.
- Novosad JA, Kalantaridou SN, Tong ZB, Nelson LM. Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation. *BMC Womens Health* 2003; 3:2.
- Chen S, Sawicka J, Betterle C, et al. Autoantibodies to steroidogenic enzymes in autoimmune polyglandular syndrome, Addison's disease and premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1871-1876.
- Falorni A, Laureti S, Candeloro P, et al. Steroid-cell autoantibodies are preferentially expressed in women with premature ovarian failure who have adrenal autoimmunity. *Fertil Steril* 2002; 78:270-279.
- Arif S, Vallian S, Farzaneh F, et al. Identification of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase as a novel target of steroid cell autoantibodies: association of autoantibodies with endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4439-4445.
- Koiti R, Peterson P, Hyoty H, et al. 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase autoantibodies are rare in premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2324-2326.
- Irvine WJ. Autoimmunity in endocrine disease. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36:509-556.
- Bannatyne P, Russell P, Shearman RP. Autoimmune oophoritis: a clinico-pathologic assessment of 12 cases. *Int J Gynaecol Pathol* 1990; 9:191-207.
- Sedmak DD, Hart WR, Tubbs RR. Autoimmune oophoritis: a histopathologic study involved ovaries with immunologic characterization of the mononuclear cell infiltrate. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6:73-81.
- Gloor E, Hurlimann J. Autoimmune oophoritis. *Am J Clin Pathol* 1984; 81:105-109.
- Miyake T, Sato Y, Takeuchi S. Implications of circulating autoantibodies and peripheral blood lymphocytes for the genesis of premature ovarian failure. *J Reprod Immunol* 1987; 12:163-171.
- Aiman J, Smentek C. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1985; 66:9-14.
- Moncayo H, Moncayo R, Benz R, et al. Ovarian failure and autoimmunity. Detection of autoantibodies directed against both the unoccupied luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptor and the hormone receptor complex of bovine corpus luteum. *J Clin Invest* 1989; 84:1857-1865.
- Ryan MM, Jones HR Jr. Myasthenia gravis and premature ovarian failure. *Muscle Nerve* 2004; 30:231-233.
- Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, et al. Circulating autoantibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol* 2005; 66:53-67.
- Wheatcroft NJ, Salt C, Milford-Ward A, et al. Identification of ovarian antibodies by immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay or immunoblotting in premature ovarian failure. *Hum Reprod* 1997; 12:2617-2622.
- Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM. The use of human recombinant gonadotropin receptors to search for immunoglobulin G-mediated premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:824-828.
- Tonacchera M, Ferrarini E, Dimida A, et al. Gonadotrophin receptor blocking antibodies measured by the use of cell lines stably expressing human gonadotrophin receptors are not detectable in women with 46,XX premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:376-381.
- Petraglia F, Hartmann B, Luisi S, et al. Low levels of serum inhibin A and inhibin B in women with hypergonadotropic amenorrhoea and evidence of high levels of activin A in women with hypothalamic amenorrhoea. *Fertil Steril* 1998; 70:907-912.
- Mèduri G, Massin N, Guibourdenche J, et al. Serum anti-Müllerian hormone expression in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2007; 22:117-123.
- Welt CK, Falorni A, Taylor AE, et al. Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3069-3076.
- Tsigkou A, Marzotti S, Borges L, et al. High serum inhibin concentration discriminates autoimmune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1263-1269. This is the largest study on women with POI in whom inhibin B has been measured. Serum inhibin B levels may permit to discriminate between women with SCA-POI and other forms of POI.
- La Marca A, Pati M, Orvieto R, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in women with secondary amenorrhoea. *Fertil Steril* 2006; 85:1547-1549.
- Knauff EAH, Eijkemans MJC, Lambalk CB, et al. Antimüllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:786-792.
- La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, et al. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3816-3823.
- Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, et al. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:340-347.

¹Dipartimento Materno-Infantile, Istituto di Ostetricia e Ginecologia, Università di Modena e Reggio Emilia, 41100 Modena, Italia

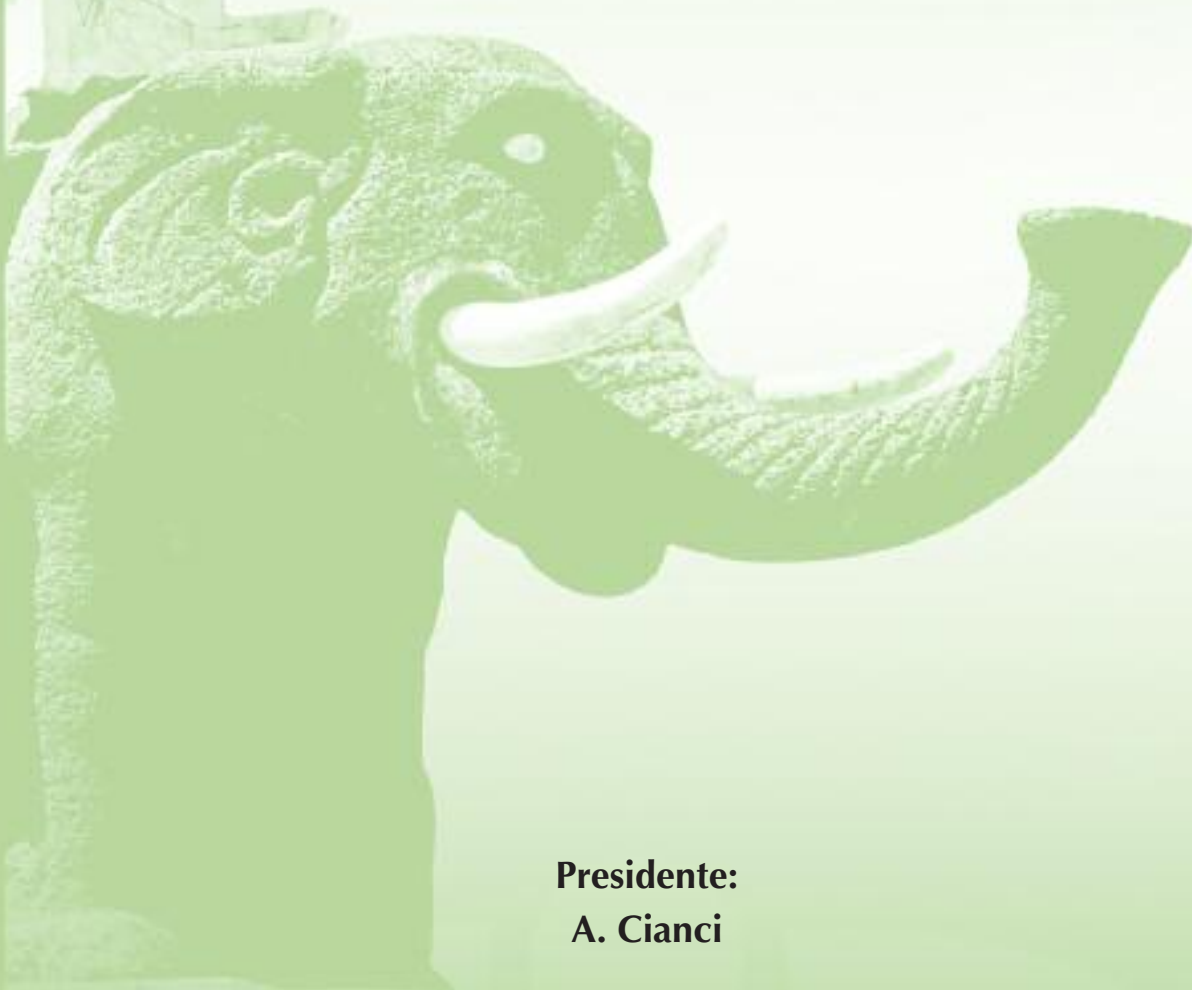
³Dipartimento di Medicina Interna, Sezione di Medicina Interna e Scienze Endocrine e Metaboliche, Università di Perugia, 06126 Perugia, Italia

²Corrispondente: antlamarca@libero.it



Società Italiana della Riproduzione®

XVI Week-end Clinico su Infertilità e Contraccezione



Presidente:
A. Cianci

Catania 15 • 16 *Aprile* 2011

A.O.U POLICLINICO "VITTORIO EMANUELE"
Aula Magna Facoltà di Medicina e Chirurgia • *Via Santa Sofia,78*

Segreteria organizzativa:

◆ CG MKT

Via Cassia, 1110 - 00189 Roma
Tel. 0639746189 - Fax. 0645438292

E-mail: sidr@cgmkt.it

www.cgmkt.it

Provider

ECM Service S.r.l.

I.D. n° 275 dell'Albo Nazionale Provider

richiesti i crediti ECM

CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA

Serena Ferrari, Marianna Cannoletta, Alessandra Tirelli, Annibale Volpe, Angelo Cagnacci

La contraccezione d'emergenza utilizzata dopo un rapporto potenzialmente fecondante costituisce l'ultimo baluardo posto ad evitare una gravidanza indesiderata e viene. L'effetto preventivo può essere ottenuto attraverso meccanismi e modalità diverse. Molto spesso la contraccezione d'emergenza è stata il bersaglio di numerose critiche riguardanti la sicurezza e soprattutto il meccanismo d'azione che da alcuni è considerato intercettivo e quindi associato alle problematiche dell'interruzione volontaria di gravidanza. Al fine di comprendere quali siano i meccanismi attraverso cui agisce la contraccezione d'emergenza è utile ripercorrere in maniera sommaria i meccanismi alla base della fisiologia della riproduzione.

Cenni di fisiologia della riproduzione

La funzione riproduttiva femminile comprende cicli ripetuti di sviluppo follicolare, ovulazione e preparazione dell'endometrio all'impianto del prodotto del concepimento. Le funzioni riproduttive hanno inizio con la secrezione pulsatile da parte dell'ipotalamo del *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH). Il GnRH regola la sintesi e il successivo rilascio del *follicle stimulating hormone* (FSH), e del *luteinizing hormone* (LH). FSH e LH stimolano lo sviluppo dei follicoli, l'ovulazione e la formazione del corpo luteo e la conseguente secrezione di estradiolo (E2), progesterone (P), inibina A e B. Contemporaneamente l'E2, il P e le inibine esercitano un feed back di controllo sul rilascio di GnRH e di gonadotropine che costituiscono i fattori cardine delle varie fasi endocrine del ciclo mestruale.

Durante la fase follicolare si assiste ad un lieve aumento della frequenza del rilascio pulsatile del GnRH che si stabilizza su una frequenza oraria fino alla fase follicolare tardiva. Contemporaneamente si assiste ad un iniziale aumento dell'ampiezza dei *pulses* di LH dovuta ad un aumento della sensibilità al GnRH indotto dall'incremento dell'E2 ovarico. Nella fase follicolare tardiva l'E2 induce un ulteriore incremento dell'LH ed in misura minore, dell'FSH. Il momento chiave per l'inizio del picco di LH sembra essere rappresentato dal feed back positivo esercitato dagli estrogeni; infatti la somministrazione di E2 a donne sane durante la fase follicolare precoce induce un aumento del rilascio di LH basale e GnRH indotto. Il

picco di LH è fondamentale per la maturazione finale del follicolo e la sua rottura che avviene dopo circa 36 dall'inizio del picco.

Accanto agli estrogeni anche il P sembra interferire nella genesi del picco preovulatorio di LH. Infatti ci sono evidenze scientifiche che il primo incremento di P si abbia già prima del picco di LH e che un aumento del P sia in grado di aumentare il picco stesso. Il ruolo del P in questo senso è confermato dal fatto che il blocco della sua azione ottenuto tramite l'impiego di antagonisti recettoriali quali l'RU486, ritarda l'insorgenza del picco di 3 giorni in presenza di crescenti livelli di E2 e di una inalterata crescita follicolare (1). Studi condotti su donne sane a cui siano stati somministrati estrogeni in infusione durante la fase follicolare precoce, hanno dimostrato come il P non alteri l'altezza del picco ma ne regoli il momento dell'insorgenza (Fig.1) (2). Il prolungamento dell'esposizione al P porta ad una riduzione della frequenza dei *pulses di GnRH* che riduce drasticamente l'ampiezza e la frequenza dei *pulses* di LH, e determina la fine del picco di LH (3). Durante la fase luteale la frequenza dei *pulses* di LH si riduce progressivamente mentre aumenta l'ampiezza. Nella transizione verso la nuova fase follicolare i *pulses* di GnRH aumentano nuovamente in frequenza e danno inizio alla nuova fase follicolare.

Il P derivante dal corpo luteo trasforma l'endometrio in secretivo e lo rende adatto ad accogliere il prodotto del concepimento.

Gli spermatozoi depositati in vagina sono in grado di risalire all'interno della tuba entro 5 minuti e sopravvivono fino a 4-5 giorni nell'apparato genitale femminile, periodo durante il quale possono comunque risalire in direzione di utero e tube. (4) La possibilità di fecondazione sarà quindi da calcolare in base alla sopravvivenza delle cellule germinali maschili nel tratto genitale femminile, che come abbiamo detto ammonta ad un massimo di 5 giorni, e in base al momento dell'ovulazione, in quanto la fecondazione avviene in un periodo di 24 ore.

Una volta avvenuta la fecondazione, dopo le prime divisioni cellulari, l'embrione raggiunge la cavità uterina allo stadio di morula, all'incirca 2 o 3 giorni dopo la fecondazione. L'impianto avviene all'incirca il sesto o il settimo giorno dopo la fecondazione che corrisponde a 7-10 giorni dopo l'ovulazione, periodo in cui

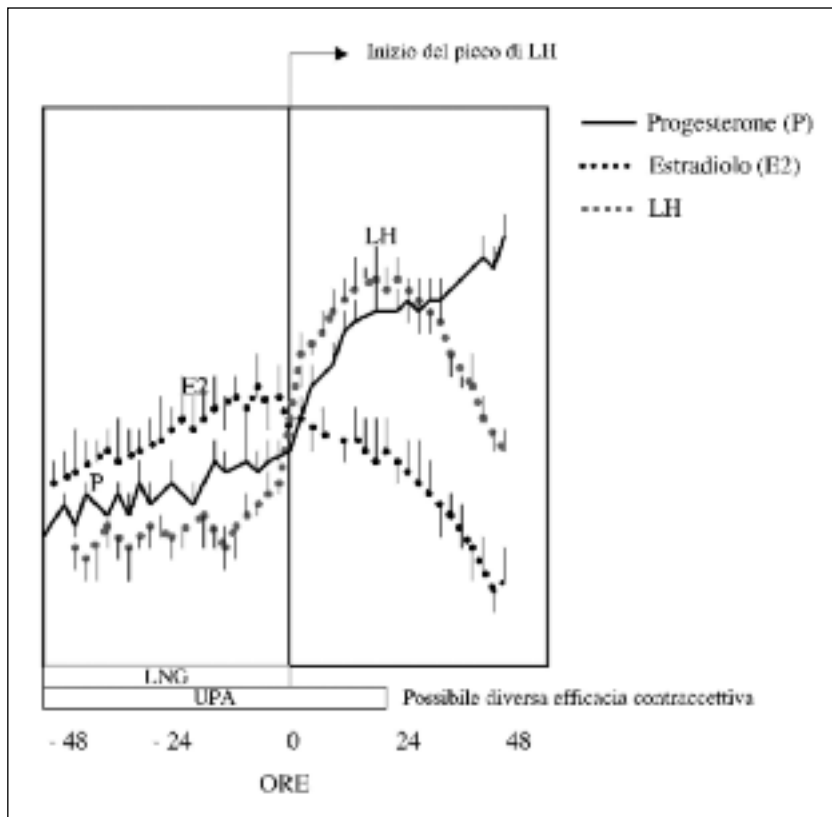


Figura 1: Andamento delle concentrazioni di Progesterone (P), Estradiolo (E2) e LH in concomitanza del picco di LH (modificata da Yen and Jaffe, *Reproductive Endocrinology*, 1991).

l'endometrio raggiunge una fase definita "recettiva" che rende possibile l'impianto del trofoblasto (5).

Contraccezione d'emergenza

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce "Contraccettivi d'emergenza" "tutti quei metodi contraccettivi in grado di fornire alla donna un mezzo privo di rischio per prevenire una gravidanza indesiderata dopo un rapporto sessuale non protetto, o in caso di fallimento del metodo contraccettivo".

La necessità di ricorrere a questo tipo di contraccezione può pertanto insorgere nei casi in cui la donna non utilizzi alcun metodo contraccettivo, nei casi di inefficacia dei metodi di barriera (rottura del preservativo) e, a maggior ragione, nei casi di violenza sessuale. Come per i contraccettivi ormonali in senso lato, anche questi farmaci oltre che efficaci devono essere sicuri per le donne che ne fanno uso e gravati da scarsi effetti collaterali. A tal fine si è assistito nel corso degli anni all'introduzione di componenti in grado di rispondere sempre meglio a queste esigenze; dagli iniziali sistemi contenenti alte dosi di estrogeni si è passati a contraccettivi contenenti unicamente progestinici come il Levonorgestrel (LNG), ad antagonisti recettoriali del P, il Mifepristone, o a modulatori selettivi dei recettori per il progesterone con l'Ulipristal Acetato (UPA) (Fig.2). Ciascuno di questi metodi si differenziano non solo per la differente efficacia (Fig. 3) ma anche per il meccanismo

d'azione. La comprensione del meccanismo d'azione di questi farmaci è stato sicuramente il fondamentale punto di partenza per lo sviluppo di composti sempre più innovativi, ma è al tempo stesso il limite principale di questi contraccettivi, in quanto è estremamente sottile il confine esistente tra contraccettivo d'emergenza e presidio intercettivo.

I primi trials sulla contraccezione d'emergenza presenti in letteratura risalgono al 1930. Uno dei primi metodi contraccettivi utilizzati fu rappresentato dall'impiego di estrogeni ad alte dosi (etinilestradiolo (EE), estrogeni coniugati e dietilstilbestrolo). Nonostante l'efficacia del metodo, la necessità di una somministrazione prolungata (5 giorni) e l'elevata incidenza di effetti collaterali (tra cui nausea e vomito) l'ha reso impopolare (6). Lo sviluppo delle conoscenze ha permesso l'uso di metodi ugualmente efficaci ma con meno effetti collaterali (7).

Il metodo Yuzpe è stato introdotto nel 1970 come contraccettivo d'emergenza. Per anni ha rappresentato il gold standard per la contraccezione d'emergenza di tipo ormonale. È un metodo che utilizza un contraccettivo di tipo combinato costituito da 100 mcg di EE associati a 0.5 mg di LNG. La posologia prevede due somministrazioni a distanza di 12 ore. Il regime completo prevede pertanto l'assunzione di 200 mcg di EE e 1 mg di LNG. Se assunto entro 72 ore da un rapporto a rischio, questo tipo di regime previene all'incirca il 75% di gravidanze (8). Mentre i dati presenti in letteratura sono concordi nel riconoscere che tale metodo agisca interferendo con i meccanismi legati all'ovulazione, esistono opinioni divergenti per quanto riguarda gli effetti endometriali. Più studi hanno dimostrato come la somministrazione dello Yuzpe prima del picco di LH sia in grado di ritardarlo o di ridurlo. Al contrario lo stesso effetto non si ottiene quando viene somministrato dopo l'inizio del picco. Swahn et al. infatti hanno valutato gli effetti della somministrazione di 200mcg EE\ 1 mg LNG al 12° giorno del ciclo o a distanza di 2 giorni dal picco di LH (LH +2). I risultati ottenuti hanno dimostrato che nel primo gruppo si assista o ad un ritardo del picco o all'abolizione dello stesso con valori di LH indosabili; al contrario la somministrazione nel giorno LH +2 non determina alcuna modificazione nel pattern ormonale (9). Uno studio condotto nel 2002 su 30 donne ha indagato gli effetti del metodo Yuzpe

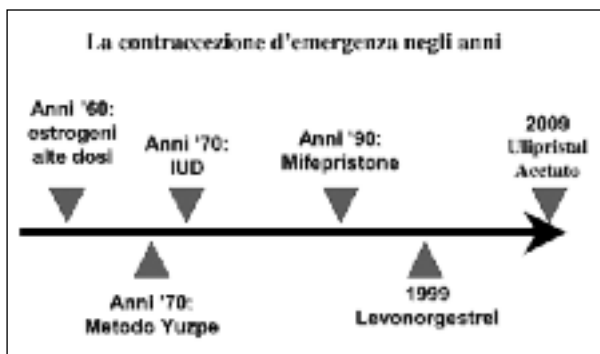


Figura 2: Evoluzione della contraccezione d'emergenza.

sulla funzione ovarica quando somministrato durante la fase follicolare durante la finestra fertile ovvero nei 5 giorni successivi al rapporto non protetto. I soggetti trattati sono stati suddivisi in 3 gruppi : fase follicolare media (diametro follicolare di 12-14 mm), fase follicolare avanzata (diametro follicolare di 15-17 mm) e fase preovulatoria (diametro follicolare 18-20). Ciascuna donna è stata valutata per 3 cicli , due cicli di trattamento e un ciclo di "riposo". L'80% delle donne trattate durante la fase follicolare media non ha ovulato durante i 5 giorni di follow up. La quota di successo scende al 50 % nella fase follicolare avanzata raggiungendo un'efficacia cumulativa pari al 65% nelle donne trattate con uno sviluppo follicolare compreso tra i 12 e i 17 mm. I soggetti trattati con un diametro follicolare di 18 mm hanno ovulato nel 100% dei casi (10). Per quanto riguarda invece gli effetti endometriali da un lato alcuni studi sostengono che il metodo Yuzpe determina uno sviluppo asincrono delle ghiandole endometriali e dello stroma (11-12) e una riduzione delle concentrazioni endometriali di estrogeni e P quando somministrato immediatamente dopo l'ovulazione, dall'altro tale effetto non è univocamente riconosciuto. Swahn et al. hanno infatti dimostrato come gli effetti della somministrazione di EE/LNG sull'endometrio seppur presenti siano in realtà di scarsa entità; questo dato ha trovato conferma in uno studio successivo che ha valutato le modificazioni endometriali in termini di biopsia endometriale, spessore endometriale ed espressione endometriale di una serie di proeine ritenute fondamentali nei meccanismi di impianto. I risultati ottenuti hanno mostrato come la somministrazione ovulatoria o post ovulatoria della contraccezione d'emergenza combinata non alteri in modo significativo la struttura endometriale o le proteine endometriali ritenute implicate nella recettività endometriale quali la beta3 integrina e la glicodelina (entrambe presenti in misura ridotta in pazienti non fertili) la cui espressione non viene modificata. La riduzione della proteina MUC-1 e l'aumento del recettore degli estrogeni nelle donne trattate pur essendo

fattori potenzialmente coinvolti nell'indurre l'efficacia del metodo non trovano in letteratura dati in grado di confermarne il ruolo (13).

Seppur ampiamente utilizzato , il metodo Yuzpe, è risultato gravato da importanti effetti collaterali. Infatti dopo l'assunzione circa il 50% delle donne presentava infatti nausea e più del 20% vomito (11).

La continua ricerca in questo campo ha permesso di introdurre in commercio nuove molecole più efficaci e più sicure rispetto allo Yuzpe, ovvero il LNG , il Mifepristone e l'UPA .

Levonorgestrel

L'OMS già nel 1998 ha definito il LNG come Gold Standard della contraccezione d'emergenza , in quanto metodo efficace e gravato da minori effetti collaterali rispetto al già noto metodo Yuzpe. Al momento della sua introduzione in commercio come contraccettivo d'emergenza il LNG veniva somministrato in 2 dosi separate da 0.75 mg da assumere a distanza di 12 ore l'una dall'altra. L'assunzione poteva avvenire entro un tempo massimo di 72 ore dal rapporto potenzialmente a rischio. Recentemente uno studio condotto su 4071 donne ha permesso di dimostrare come anche un'unica somministrazione di 1.5 mg di LNG fosse ugualmente efficace e priva di effetti collaterali aggiuntivi, permettendo di semplificarne la somministrazione (14). L'efficacia del LNG è inversamente proporzionale al ritardo con cui esso viene somministrato ; l'efficacia massima (95%) si ha quando l'assunzione avviene immediatamente dopo il rapporto a rischio; a 72 ore di distanza l'efficacia scende invece al 58%. In linea generale viene riportato che se somministrato entro le 72 ore sembra in grado di pre-

Contraccezione d'emergenza: efficacia		
	Tempo di assunzione	Efficacia stimata
Metodo Yuzpe	72 ore	75%
Mifepristone 100 mg	72 ore	85%
LNG 1,5 mg	72 ore	85%
UPA 30 mg	120 ore	90-95%
IUD rame	120 ore	99%

Figura 3: Efficacia dei diversi etodi contraccettivi in rapporto al tempo nell'assunzione.

venire l'85 % delle gravidanze indesiderate (15). Sebbene inizialmente i sembrasse in grado di interferire con la viscosità del muco cervicale e con i fluidi intrauterini, il fatto che tali effetti compaiano non prima di 3 ore dalla somministrazione di LNG, lo rendono un effetto non significativo dal momento che il tempo impiegato dagli spermatozoi per raggiungere le tube ammonta ad alcuni minuti (16,17). Accanto a ciò è da sottolineare che i dati in letteratura non sono comunque univoci sull'effetto del LNG sul muco cervicale; un recente studio ha infatti dimostrato che la quota di spermatozoi in cui sia avvenuta la reazione

ne acrosomiale e le caratteristiche del muco cervicale fossero uguali nelle donne trattate con un'unica somministrazione di 1,5 mg di LNG rispetto alle donne non trattate (18). Numerosi studi in letteratura hanno dimostrato come il LNG sia in grado di inibire l'ovulazione se somministrato in fase preovulatoria. La somministrazione di LNG 0.75 mg in due somministrazioni due giorni prima rispetto al picco di LH inibisce l'insorgenza del picco stesso (11). Successivi studi hanno inoltre dimostrato come in questi soggetti anche i livelli di pregnanediolo e di estrone glucuronide luteali siano significativamente ridotti (19). Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio condotto su 45 donne in età fertile a cui è stato somministrato lo stesso farmaco in 4 differenti fasi del ciclo mestruale; assumendo che i giorni fertili all'interno di un ciclo mestruale siano rappresentati dai 5 giorni antecedenti l'ovulazione e dal giorno dell'ovulazione, in questo studio il LNG è stato somministrato ad un gruppo di donne il 10° giorno del ciclo, ad un altro gruppo il giorno del picco di LH, ad un altro gruppo ancora 48 ore dopo l'ovulazione, e ad un quarto durante la fase follicolare tardiva. L'ovulazione è stata soppressa nell'80% dei soggetti appartenenti al primo gruppo, mentre i soggetti trattati in fase follicolare tardiva hanno ovulato nel 100% dei casi. Contemporaneamente, nel gruppo in cui non è avvenuta l'ovulazione i livelli di E2 e di P sono risultati significativamente inferiori rispetto ai controlli e nel gruppo con somministrazione in fase follicolare tardiva i livelli di P e la fase luteale sono risultati significativamente inferiori. Il LNG somministrato in concomitanza di picco di LH o dopo l'ovulazione non ha avuto effetti né sull'ovulazione né sui livelli plasmatici di E2 né di P. Nel corso dello stesso studio è stata effettuata una biopsia endometriale il giorno 9 dopo il picco di LH; è importante notare che nelle donne che hanno avuto cicli ovulatori la morfologia endometriale è risultata invariata (20).

Sebbene già dagli studi precedenti fosse emerso come il meccanismo d'azione del LNG derivasse dalla sua interferenza con lo sviluppo follicolare, un recente studio ha permesso di precisare ancora meglio questo aspetto. Lo studio ha focalizzato l'attenzione su 122 donne con un rapporto a rischio avvenuto durante il periodo fertile del ciclo mestruale. Ottantasette di queste donne hanno assunto il LNG nei giorni -5/-1 (rispetto al giorno dell'ovulazione) e 33 nel giorno dell'ovulazione. In termini di efficacia lo studio ha confermato i dati precedenti: infatti nel primo gruppo non si è verificata alcuna gravidanza rispetto alle 13.2 attese, mentre nel secondo gruppo le gravidanze sono state 7.1 rispetto alle 6 attese. All'interno del primo gruppo poi, la somministrazione del LNG ad un diametro follicolare < 18 mm ha determinato l'assenza dell'ovulazione che è invece avvenuta nelle restanti donne (21). Per quanto riguarda gli effetti del LNG sul corpo luteo, uno studio condotto su 14 donne ha mostrato come la somministrazione di LNG

il giorno antecedente l'ovulazione abbreviava il ciclo stesso (25.1 vs 20.2) facendo ipotizzare l'interferenza con la produzione di P propria del corpo luteo causando una prematura luteinizzazione dei follicoli che non hanno ovulato (22).

Questi dati non sono stati completamente confermati da un nostro studio condotto su 69 donne a cui è stato somministrato LNG dopo un rapporto non protetto. Lo studio ha evidenziato che il farmaco induce modificazioni del ciclo mestruale solo nei casi in cui sia somministrato durante la fase follicolare ed ha un'azione tanto più evidente quanto più precoce è la fase follicolare. Al contrario quando viene somministrato in concomitanza del picco di LH o durante la fase luteale, il LNG non modifica in modo significativo ($+0.5 \pm 1.8$ giorni o $+1.0 \pm 0.8$ giorni rispettivamente) la lunghezza del ciclo mestruale (Fig. 4) (23).

Gli effetti endometriali della somministrazione di LNG e le interferenze che questi possono avere con la fase di impianto rappresentano un tema di fondamentale importanza nella definizione del meccanismo contraccettivo stesso. L'adeguato sviluppo endometriale è indispensabile per la fase di impianto della blastocisti e dipende strettamente dall'influenza del P.I principali studi condotti su questo argomento hanno analizzato le modificazioni delle proteine espresse a livello endometriale implicate nel processo di impianto. La glicodelina A è una proteina espressa a livello endometriale con una duplice attività: da un lato inibisce l'adesione dei gameti dall'altro inibisce l'attività delle cellule natural killer abbondanti a livello del sito di impianto. L'espressione della glicodelina è strettamente regolata dal P. E' assente durante la fase periovulatoria e compare durante l'ultima settimana della fase luteale. Uno studio condotto da Durand et al. ha valutato la sua espressione in tre differenti gruppi di pazienti a cui è stato somministrato il LNG (0,75 mg + 0,75 mg) 3-4 giorni prima del picco di LH, in concomitanza con l'aumento di LH e a distanza di 48 ore dal picco. I risultati ottenuti hanno mostrato come solo nel primo gruppo si assistesse a significative modificazioni nell'espressione di glicodelina-A. In queste pazienti si assisteva da un lato ad un aumento dell'espressione di tale proteina durante la finestra fertile e dall'altro una sua diminuzione durante la fase di impianto. Pertanto è possibile che un suo iniziale aumento possa interferire con i processi di fertilizzazione mentre e in un secondo momento possa indebolire lo stato di immunosoppressione all'interfaccia materno-fetale al momento dell'impianto (24). Lo stesso dato non è stato invece confermato da uno studio successivo pubblicato nel 2007. Questo secondo studio ha analizzato l'espressione di glicodelina dopo 24-48 ore dalla somministrazione di LNG 1,5 mg. Dai dati raccolti non sono emerse differenze significative nell'espressione della proteina nei gruppi di trattamento rispetto ai controlli. (18). Indagini in questo senso sono state condotte anche su

modelli in vitro. Un primo studio condotto su modelli di endometrio in vitro ha preso in esame gli effetti del LNG sui markers di recettività endometriale.

legandosi ai recettori del P con un'affinità circa 2-2.5 volte superiore a quella del P naturale. Sono stati condotti numerosi studi su questo composto e sugli ef-

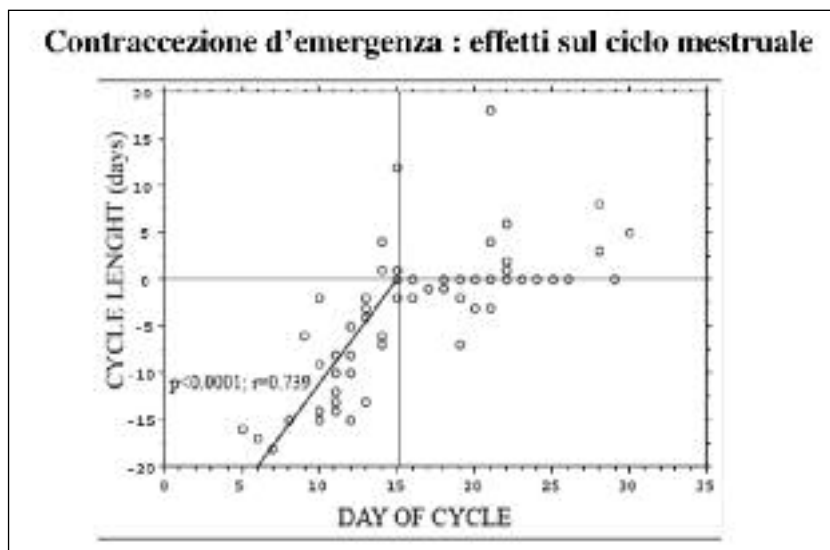


Figura 4: Relazione tra giorno di trattamento e variazione della durata del ciclo mestruale. Le variazioni sono significative nelle donne trattate durante la fase follicolare.

Sono stati valutati, a livello dello stroma, recettori del progesterone di tipo A e B, vascular endothelium growth factor (VEGF), leukemia inhibitory factor (LIF), interleukine, ciclossigenasi-2 e a livello epiteliale integrine e le molecole di adesione cellulare (es. MUC1). I risultati di questo studio hanno dimostrato che il LNG non altera l'espressione di tale markers di recettività endometriale, e quindi non interferisce con i meccanismi di impianto (25). Risultati analoghi, sempre su modelli in vitro, sono stati ottenuti anche da uno studio successivo pubblicato nel 2009 (26). Pertanto alla luce dei dati presenti in letteratura l'OMS si è espressa chiaramente sul meccanismo d'azione del LNG dichiarando che esso agisce inibendo o interferendo con l'ovulazione; è in grado inoltre di prevenire l'incontro tra i gameti ma non inibisce l'impianto una volta avvenuta la fecondazione (27).

Il LNG oltre a garantire un'elevata efficacia è un ottimo farmaco in quanto non determina effetti collaterali seri o permanenti; nella maggior parte dei casi gli effetti collaterali riportati sono rappresentati da irregolarità mestruali, nausea, affaticamento o tensione addominale. (28). Il LNG non aumenta neppure l'incidenza di gravidanza extrauterina. Una revisione di 23 studi condotti sull'utilizzo della contraccezione d'emergenza ha riscontrato un totale di 216 gravidanze di cui meno dell'1% ectopiche (29), meno dell'incidenza della gravidanza extrauterina nella popolazione generale (30).

Mifepristone

Il Mifepristone è un potente antiprogesterinico che agisce bloccando gli effetti biologici del progesterone

legandosi ai recettori del P con un'affinità circa 2-2.5 volte superiore a quella del P naturale. Sono stati condotti numerosi studi su questo composto e sugli ef-

fetti indotti dalla sua somministrazione a differenti dosaggi.

Il Mifepristone è efficace come contraccettivo d'emergenza non soltanto se somministrato ad alte dosi, ma anche se somministrato alla dose di 25 mg o 10 mg. Sebbene la somministrazione del Mifepristone possa essere ritardata fino a 120 ore da un rapporto non protetto, l'efficacia del trattamento sembra diminuire con l'aumentare del tempo trascorso tra il rapporto e la somministrazione del farmaco; se assunto entro le 72 ore dal rapporto a rischio sembra in grado di prevenire l'85% delle gravidanze (31).

È controverso l'effetto del Mifepristone sugli spermatozoi in quanto se alcuni studi sostengo-

no che sia in grado di inibire l'afflusso del calcio e la reazione acrosomiale (32), altri sostengono invece che il Mifepristone sia inefficace nell'inibire l'aumento di calcio progesterone-mediata a livello del liquido seminale (33). Anche in questo caso la reale efficacia di questa azione è limitata dalla rapidità con cui gli spermatozoi sono in grado di risalire verso le tube e dal relativo ritardo con cui il Mifepristone viene somministrato rispetto al momento del rapporto. L'efficacia del Mifepristone sul ciclo mestruale dipende dalla dose e dal momento in cui viene somministrato. Somministrato a basse dosi in fase preovulatoria inibisce la crescita follicolare e l'ovulazione causando solo in un 18% dei casi ritardi mestruali uguali o superiori a 1 settimana. Alle dosi di 1-10 mg, l'ovulazione viene ritardata ma non necessariamente inibita (15); a dosi più elevate, 200-600 mg, invece spesso si assiste al reclutamento di un nuovo follicolo e ad un 36% di ritardi mestruali significativi nelle donne trattate. (34). Una dose di 5 mg di Mifepristone somministrata ad un diametro follicolare compreso tra 6-11 mm non ha effetto sullo sviluppo follicolare mentre la stessa dose somministrata per 3 giorni ad un diametro follicolare di 12-14 mm ritarda la crescita follicolare di 12-48 ore, probabilmente a causa dell'aumento dei recettori per il P presenti a questo stadio della crescita follicolare (35). La singola somministrazione di 10 mg di Mifepristone ad un diametro follicolare superiore a 15 mm o nei 2 giorni precedenti il picco di LH, ritarda o inibisce il picco di LH nel 100% dei casi, ritardando o inibendo l'ovulazione (15).

Per quanto riguarda gli effetti a livello endometriale, è noto come alte dosi di Mifepristone somministrate

dopo l'inizio del picco di LH, se da un lato non hanno effetti sull'ovulazione, a livello endometriale determinano la mancata modificazione dell'endometrio in senso recettivo inibendo l'impianto (36). Alla dose di 10 mg, il Mifepristone se somministrato durante la fase preovulatoria non determina modificazioni a carico dell'endometrio; se invece viene somministrato dopo l'ovulazione sembra in grado di interferire con lo sviluppo endometriale e con la regolazione dell'espressione dei recettori per il progesterone (15,36). Pertanto è possibile concludere che il Mifepristone a basse dosi previene la gravidanza per lo più inibendo o ritardando il picco di LH, mentre ad alte dosi agisce inibendo non solo l'ovulazione ma anche l'impianto. Tale composto non è in vendita in Italia come contraccettivo d'emergenza.

Ulipristal Acetato

Mentre fino ad oggi il LNG ha rappresentato il contraccettivo d'emergenza per definizione, recentemente è stato proposto come nuovo ed efficace contraccettivo d'emergenza, l'UPA, alla dose di 30 mg. L'UPA è un modulatore selettivo dei recettori per il P di seconda generazione derivato dal 19-norprogesterone. È dotato di un'alta affinità per i recettori per il P, a livello dei quali agisce come potente antagonista, per i recettori glucocorticoidi e per gli androgeni. In due studi randomizzati e da una metanalisi condotta sui due studi è emersa una maggiore efficacia dell'UPA rispetto al LNG. Sono state trattate 1714 donne con l'UPA e 1731 con il LNG. Il tasso di gravidanza nelle donne trattate con l'UPA è risultato significativamente inferiore rispetto al LNG con una odds ratio di 0.55 (95% CI 0.32-0.93, $p=0.0253$); ma oltre a ciò è emerso una maggiore efficacia dell'UPA rispetto al LNG quando la somministrazione avviene entro le prime 24 ore dal rapporto non protetto con una odds ratio di 0.35 (95% CI 0.11-0.93, $p=0.0346$) (37). Uno studio di fase 3 ha messo in evidenza come l'assunzione dell'UPA dopo 24 ore da un rapporto non protetto si correli con un'ottima efficacia contraccettiva senza la riduzione di efficacia nota per il LNG. Lo studio è stato condotto su un totale di 1241 donne che hanno utilizzato l'UPA in una finestra temporale compresa tra le 48 e le 120 ore dopo un rapporto non protetto. Le gravidanze totali sono state 26 corrispondenti al 2.1% (95% CI 1.4% - 3.1%) rispetto ad un 5.5% di gravidanze attese. La cosa più interessante è risultata essere il mantenimento dell'efficacia contraccettiva nel tempo: le percentuali di gravidanza sono risultate il 2.3%, il 2.0% e il 1.3% rispettivamente negli intervalli tra le 48-72 ore, 73-96 ore e 97-120 ore (38). L'efficacia dell'UPA come contraccettivo d'emergenza fino a 120 ore dal rapporto non protetto è stata confermata anche da un secondo lavoro. Uno studio randomizzato controllato di fase 3 ha arruolato 1899 ragazze di età superiore ai 16 anni con richiesta della contraccezione di emergenza fino a 120 ore dal rapporto a rischio. Alle pazienti arruolate

è stato somministrato UPA 30 mg o LNG 1.5 mg. Il tasso di gravidanze è risultato di 1.6% (95% CI: 0.9% - 2.7%) nel gruppo UPA and 2.6% (95% CI: 1.7% - 3.9%) nel gruppo LNG con un odds ratio (UPA versus LNG) di 0.59 (95% CI 0.31 - 1.14). Gli eventi avversi sono stati simili nei due gruppi di trattamento (39). Questa maggiore efficacia è stata attribuita al fatto che l'UPA agisce inibendo lo scoppio del follicolo ovulatorio anche quando somministrato in fase preovulatoria tardiva, fase in cui il LNG non è efficace. Uno studio ha valutato 35 donne trattate con placebo o con UPA ad un diametro follicolare inferiore o = a 18 mm. L'UPA ha inibito lo scoppio del follicolo nei 5 e 6 giorni successivi alla sua somministrazione in una percentuale del 59% e del 44% rispettivamente. Se somministrato prima del picco di LH ha inibito l'ovulazione nel 100% dei casi, se somministrato dopo l'inizio dell'aumento di LH nel 46% dei casi. Questi dati dimostrano quindi come il meccanismo d'azione dell'UPA lo renda efficace anche nei casi in cui il picco di LH abbia già avuto inizio, fase in cui i metodi fino ad ora in commercio non sono in grado di interferire (40).

Per quanto riguarda gli effetti endometriali dell'UPA sono disponibili diversi studi in letteratura. Un primo studio condotto da Stratton et al. nel 2000 ha valutato gli effetti della somministrazione di diversi dosaggi di UPA ad uno sviluppo follicolare compreso tra i 14 e i 16 mm. Le biopsie endometriali eseguite hanno mostrato un ritardo nello sviluppo endometriale valori di picco di estradiolo minori nelle donne trattate indipendentemente con UPA dai diversi dosaggi. (41). Un secondo studio condotto ha indagato gli effetti dell'UPA dopo l'avvenuta ovulazione. Sono stati dosati E2 e P; è stata eseguita una biopsia endometriale a distanza di 4-6 giorni ed è stato misurato lo spessore endometriale attraverso un'ecografia transvaginale. I livelli di E2 e P dosati a distanza di 4-6 giorni sono risultati simili nei diversi gruppi. A livello endometriale la somministrazione di UPA ha portato ad un significativo incremento dell'espressione dei recettori per il P a livello ghiandolare e ad una contemporanea riduzione dello spessore endometriale. Il trattamento non invece alterato né la funzione del corpo luteo né la lunghezza della fase luteale o del ciclo mestruale. Per cui sembra essere in grado di inibire lo sviluppo endometriale mantenendo inalterato il ritmo mestruale. (42). Il fatto che al termine della finestra di efficacia (120 ore), nonostante la somministrazione di UPA, si siano verificate gravidanze lascia ipotizzare l'assenza di effetti abortivi del farmaco. In Europa l'EMA ne ha autorizzato la commercializzazione dal 15 maggio 2009 ed è attualmente in vendita in Regno Unito, Francia, Germania e Spagna mentre negli Stati Uniti d'America la Food and Drug Administration ne ha autorizzato la commercializzazione dal 14 agosto 2010. In Italia è in attesa dell'autorizzazione da parte dell'Agenzia italiana del farmaco.

Metodi intercettivi

Accanto ai metodi ormonali descritti esistono poi metodi differenti come l'Intrauterine Device, (IUD). L'utilizzo della IUD come metodo intercettivo può trovare indicazione in quei casi in cui vi siano controindicazioni ad una contraccezione di tipo ormonale o siano trascorse più di 72 ore dal rapporto a rischio. L'inserimento della IUD può avvenire fino a 5 giorni dopo il rapporto a rischio e in linea generale fino a 5 giorni dopo la presunta ovulazione (fino al 19° giorno del ciclo in donne con cicli di 28 giorni), dopo tale scadenza l'inserimento non può avvenire in quanto andrebbe a violare le normative vigenti in materia di aborto. L'efficacia del metodo ammonta al 99%. Il meccanismo d'azione della IUD consiste nel provocare una reazione infiammatoria a livello del tratto genitale femminile. Gli ioni di rame contenuti nella IUD rinforzano la reazione infiammatoria da corpo estraneo creando un ambiente tossico per gli spermatozoi e per l'embrione. Questo riduce la percentuale di fecondazione e riduce le possibilità di sopravvivenza dell'embrione eventualmente formatosi anche prima che questo raggiunga la cavità uterina. (43). Può risultare un metodo indicato per chi necessita non solo di una intercezione post-coitale, ma di una contraccezione prolungata nel tempo. Tuttavia l'inserimento dello IUD rappresenta un metodo invasivo che necessita la presenza di personale addestrato ed è possibile che determini l'insorgenza di effetti collaterali. Per questi motivi l'utilizzo dello IUD come intercettivo post-coitale è piuttosto limitato. La IUD medicata con LNG non è approvata come contraccettivo d'emergenza (44).

Aspetti etici e medico legali

I temi più dibattuti della contraccezione d'emergenza sono rappresentati dalla sua prescrizione ai minori e dalla possibilità da parte dei medici di appellarsi all'obiezione di coscienza per negarne la prescrizione.

Relativamente alla prescrizione ai minori questa in Italia è consentita. Nella legge n°405 del 1975 sull'istituzione dei consultori familiari all'articolo 1 non è infatti espresso alcun divieto di fruizione della contraccezione da parte dei minori. A conferma di ciò la legge n°194(1) del 1978 permette esplicitamente la prescrizione di contraccettivi anche alle minori "la somministrazione su prescrizione medica, nelle strutture sanitarie e nei consultori, dei mezzi necessari per conseguire le finalità liberamente scelte in ordine alla procreazione responsabile è consentita anche ai minori".

In relazione alla possibilità di appellarsi all'obiezione di coscienza è possibile fare riferimento al documento stilato dal Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) nella "Nota sulla contraccezione d'emergenza approvata il 28.05.2004" che si è espresso nei seguenti termini per quanto riguarda la prescrizione del LNG. "Il CNB ha preso innanzi-

tutto in esame la letteratura scientifica in materia. In base alle evidenze scientifiche disponibili, il CNB ha constatato la pluralità dei meccanismi di azione ipotizzabili del levonorgestrel (LNG)..."*Che il meccanismo d'azione anti-ovulatorio del LNG, in determinate condizioni, possa prodursi è riconducibile a presupposti ampiamente documentati. Il quesito proposto attiene peraltro alla possibilità che in altre condizioni il LNG interferisca con lo sviluppo embrionale, essendosi determinata la fecondazione.*

Ciò peraltro trova riscontro nei foglietti illustrativi dei prodotti in commercio contenenti LNG". A fronte di questi dati sono emersi nel CNB due orientamenti: da una parte vi è chi ritiene prevalente - o addirittura esclusivo - l'effetto prefertilizzazione del LNG in quanto maggiormente documentato nella letteratura clinica, dall'altra viene rimarcata la concreta possibilità sulla base di precisi presupposti scientifici, che nei contesti in esame la fecondazione si realizzi, con effetti post-fertilizzativi dell'assunzione medesima."

Accanto a quanto esposto è invece unanimemente riconosciuto che il LNG non interferisca qualora l'impianto dell'embrione sia avvenuto - "E' ovvio che circa la possibilità di un effetto interruttivo dello sviluppo embrionale non incide l'eventuale utilizzazione della terminologia descrittiva dell'OMS che qualifica come gravidanza la fase successiva all'impianto in utero dell'embrione".

Da quanto esposto deriva poi la conclusione tratta dal CNB sulla possibilità da parte dei medici di appellarsi alla "clausola di coscienza" nel rifiutare la prescrizione del LNG e le motivazioni addotte dal Comitato stesso a sostegno di tale tesi - "Sulla base di queste premesse, ritenuta unanimemente da accogliersi la possibilità per il medico di rifiutare la prescrizione o la somministrazione di LNG, si è svolta all'interno del CNB un'ampia discussione sulle motivazioni di tale possibilità, configurandosi unanimità sul fatto che il medico il quale non intenda prescrivere o somministrare il LNG in riferimento ai suoi possibili effetti post-fertilizzazione abbia comunque il diritto di appellarsi alla "clausola di coscienza", dato il riconosciuto rango costituzionale dello scopo di tutela del concepito che motiva l'astensione (cfr. p. es. Corte cost. n. 35/1997), e dunque a prescindere da disposizioni normative specificamente riferite al quesito in esame. Il riferimento alla "clausola di coscienza" riflette, d'altra parte, quanto già previsto dal Codice Deontologico della FNOMCeO del 1998, che all'articolo 19 recita "Il medico al quale vengano richieste prestazioni che contrastino con la sua coscienza o con il suo convincimento clinico può rifiutare la propria opera, a meno che questo comportamento non sia di grave e immediato nocumento per la salute della persona assisti-

ta": norma la quale ribadisce, per la coscienza, uno spazio di espressione maggiore di quello che le risulti esplicitamente attribuito da singole disposizioni di legge. Sarà in ogni caso dovere del medico, quali che siano le sue opinioni, fornire alla donna un'informazione completa circa il ricorso ai prodotti in oggetto e ai loro possibili meccanismi di azione". A sostegno della necessità di evitare di creare un "grave e immediato nocumento per la salute della persona assistita" il CNB precisa poi che nonostante sia del tutto condivisibile il "comprensibile e legittimo desiderio da parte del medico di potersi astenere da prestazioni che contrastino con la propria coscienza e/o il proprio convincimento clinico (Codice di Deontologiamedica del 20/11/2000, art. 19)", questo potrebbe non essere scevro di conseguenze per l'utenza - "l'eventuale ampliamento della libertà del medico non è scevro di conseguenze per la possibilità da parte delle donne di accedere senza disagi aggiuntivi al principio farmacologico in questione"; da ciò deriva quindi la necessità di tutelare comunque la popolazione femminile -"invitano quindi le Autorità e Istituzioni competenti, anche ai sensi dell'art. 117, lettera m della Costituzione italiana, a vigilare ed eventualmente provvedere affinché su tutto il territorio nazionale l'esercizio della "clausola di coscienza" da parte dei medici operanti nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale non implichi difficoltà rilevanti e una restrizione di fatto delle libertà e dei diritti civili e sociali a carico delle donne", lasciando sottintendere la necessità che il medico che rifiuti la prescrizione fornisca comunque le informazioni necessarie affinché la donna possa reperire la prescrizione nei tempi utili .

Di recente l'OMS o la Food and Drug Administration (FDA) si è espressa chiaramente definendo che il meccanismo d'azione della contraccezione d'emergenza con il LNG è dovuto all'azione sull'ovulazione e non sull'impianto dell'embrione. Allo stesso modo, relativamente all'UPA, l'EMA ha chiaramente indicato che il meccanismo d'azione del farmaco è legato al suo effetto sull'ovulazione e non su effetti post-fertilizzazione. Queste prese di posizione indeboliscono le motivazioni di coloro che si rifiutano di prescrivere la contraccezione d'emergenza. L'obiezione di coscienza è comunque possibile se esercitata in maniera tale che il medico stesso sia comunque in grado di garantire la prescrizione del farmaco senza ritardo in modo da garantire la massima efficacia contraccettiva.

Bibliografia

Batista MC., Cartledge TP, Zellmer, Nieman LK, Loriaux DL, Merriam GR. The antiprogesterin RU486 delays the midcycle gonadotropin surge and ovulation in gonadotropin-releasing hormone-induced cycles. *Fertil Steril* 1994;62:28-34.

- Taylor AE., Whitney H., Hall JE., Martin K, Crowley WF Jr. Midcycle levels of sex steroids are sufficient to recreate the follicle-stimulating hormone but not the luteinizing hormone midcycle surge: Evidence for the contribution of other ovarian factors to the surge in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1541-1547.
- Adams JM., Taylor AE., Schoenfeld DA., Crowley WF Jr, Hall JE. The midcycle gonadotropin surge in normal women occurs in the face of an unchanging gonadotropin-releasing hormone pulse frequency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;70:858-864.
- Suarez SS, Pacey AA. Sperm transport in the female reproductive tract. *Hum Reprod Update*. 2006 ;12:23-37.
- Yen and Jaffe's. *Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 5th Edition Ho PC. Emergency contraception: methods and efficacy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2000;12:175-9.
- Morris JMcl and van Wagenen G. Compounds interfering with ovum implantation and development. III. The role of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1996;96:804-813.
- Trussel J Ellertson C, Stewart E The effectiveness of the Yuzpe regimen of postcoital contraception. *Fam Plann Perspect* 1996; 28:58-64.
- Swahn ML, Westlund P, Johannisson E, Bygdeman M. Effect of post-coital contraceptive methods on the endometrium and the menstrual cycle. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:738-744.
- Croxatto H.B, Fuentalba B., Brache V., Salvatierra A.M., Alvarez F, Massai R., Cochon L., Faundes A. Effects of the yuzpe regimen, given during the follicular phase, on ovarian function. *Contraception* 2002;65: 121-128
- Yuzpe AA, Smith RP, Rademaker AW. A multicenter clinical investigation employing ethinyl estradiol combined with dl-norgestrel as post coital contraceptive agent. *Fertil Steril* 1982; 37: 508-513
- Ling WY, Robichaud A and Zavid. Mode of action of DI-norgestrel and ethinylloestradiol combination in post coital contraception. *Fertil Steril*, 1979;32:297-302
- Raymond E.G, Lovely L.P., Chen-Mok M., Seppala M., Kurman R.J., Lessey B.A. Effect of the Yuzpe regimen of emergency contraception on markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 2000;15: 2351-2355.
- World Health Organization. Emergency contraception fact sheet. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs244/en/index.html>, accessed 2 March 2010).
- Marions L, Hultenby K, Lindell I, Sun X, Ståbi B, Gemzell Danielsson K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol*. 2002;100:65-71.
- Kesserü E, Garmendia F, Westphal N, Parada J. The hormonal and peripheral effects of d-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception*. 1974;10:411-24.
- Croxatto HB. Gamete transport. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, editors. *Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. 385-402.
- do Nascimento JA, Seppala M, Perdigo 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 glycodelin-A in human endometrium after levonorgestrel-emergency contraceptive pill administration. *Hum Reprod.* 2007;21:90-5.
- Marions L, Cekan SZ, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effect of emergency contraception with levonorgestrel or mifepristone on ovarian function. *Contraception.* 2004 ;69:373-377.
- Durand M, Cravioto, Ma, Raymond E, Duran-Sanchez O, De la Luz Cruz-Hinojosa Ma, Caste-Rodriguez A, Schiavon R, Larrea F. On the mechanism of action of short term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001;64:227-234.
- Noè G, Croxatto HB, Salvatierra AM, Reyes V, Villaroel C, Munoz C, Morales G, Retamales A. Contraceptive efficacy of emergency contraception with levonorgestrel given before or after ovulation. *Contraception* 2010 81; 414-420.
- Okewole I.A., Arowojolu A.O., Odusoga O.L., Adeleye O.A., Salu J., Dada O.A. Effect of single administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2007; 75: 372- 377.
- Tirelli A, Cagnacci A, Volpe A. Levonorgestrel administration in emergency contraception: bleeding pattern and pituitary-ovarian function. *Contraception.* 2008;77:328-32.
- Marta Durand, Markku Seppala, del Carmen Cravioto, Hannu Koistinen, Riitta Koistinen, José González-Maced, Fernando Larrea. 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.
- Lalitkumar PLG., Lalitkumar S., Meng CX., Stavreus-Evers A., Hambiliki F, Bentin-Ley U. and 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.
- Men C.X., Andersson K.L., Bentin-Ley U., Gemzell-Danielsson K. and Lalitkumar PLG. Effect of levonorgestrel and mifepristone on endometrial receptivity markers in a three-dimensional human endometrial cell culture model. *Fertil Steril* 2009;91:256-264.
- Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pill (LNG ECPs). World Health Organization.
- Task force on Postovulatory Methods of fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptive for emergency contraception. *Lancet*, 1998, 352:428-433.
- Farquhar CM. Ectopic Pregnancy. *Lancet*, 2005, 366:583-591.
- Cleland K. EC end ectopic pregnancy: what's really the risk? International consotium for emergency Contraception conference, 2009 Sept; New York, NY.
- Xiao BL, Von Hertzen H, Zhao H and Piaggio G . A randomized double-blind comparison of two single doses of mifepristone for emergency contraception. *Hum Reprod* 2002;17: 3084-3089.
- Serres C, Yang J, Jouannet P RU486 and calcium fluxes in human spermatozoo . *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 204:1009-15.
- Blackmore PE, Neulen J, Lattanzio F, Beebe SJ . Cell surface-binding sites for progesterone mediate calcium uptake in human sperm *J Biol Chem.* 1991;266:18655-18659.
- Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of three single doses of mifepristone as emergency contraception: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:697-702.
- Croxatto HB, Salvatierra AM, Fuentealba B, Leiva L. Follicle stimulating hormone-granulosa cell axis involvement in the antifolliculotrophic effect of low dose mifepristone (RU486). *Hum Reprod.* 1995;10:1987-1990.
- Brown A, Williams A, Cameron S, Morrow S, Baird D. TA single dose of mifepristone (200 mg) in the immediate preovulatory phase offers contraceptive potential without cycle disruption. *Contraception.* 2003;68:203-9.
- Ulmann A, Scherrer B, Mathè H, Gainer E. Meta-analysis of emergency contraception Trials Comparing Ulipristal acetate with Levonorgestrel. *Lancet.*
- Fine P, Mathè H, Ginde S, Cullins V, Morfesis J, Gainer E. Ulipristal acetate taken 48-120 hours after intercourse for emergency contraception. *Obstet Gynecol.* 2010;115:257-63.
- Cameron S, Glasier A, Fine P, Mathè H, Gainer E. Ulipristal acetate compared to levonorgestrel for emergency contraception within five days of unprotected intercourse: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:555-562.
- Brache V, Cochon L, Jesam C, Salvatierra AM, Levy D, Gainer E., Croxatto HB. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate on follicular rupture. *Hum Reprod.* 2010 ;25:2256-63
- Stratton P, Hartog B, Hajizadeh N, Piquion J, Sutherland D, Merino M, Lee YJ, Nieman LK. A single mid-follicular dose of CDB-2914, a new antiprogestin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod.* 2000;15:1092-9.
- Pamela Stratton, M.D., a Eric D. Levens, M.D., a Beth Hartog, M.D., b Johann Piquion, M.D., a Qingxiang Wei, M.S., a Maria Merino, M.D., c and Lynnette K. Nieman, M.D. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 2010;93:2035-2041.
- ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update.* 2008;14:197-208.
- Glasier A. Emergency contraception. *Best Practice and Research Clinical Obstetric and Gynecology* 2002; 16: 181-91.
- Dipartimento Materno Infantile, Ginecologia e Ostetricia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, via del Pozzo 71, 41100 Modena, Italia - E-mail: cagnacci@unimore.it

CALENDARIO

Corso SidR "Endocrinologia dell'Infertilità Femminile"*28 Gennaio 2011**Palermo*

Presidente: R, Palermo

MKT Consulting - Via Cassia 1110 - 00189 Roma

Tel +39 06 39746189 - Fax + 39 0645438292

Email: congressi@mkt-consulting.it

Diagnosi e Terapia della Infertilità di coppia*4/5 Febbraio 2011**Reggio Emilia*

Presidente: G.B. La Sala

MKT Consulting - Via Cassia 1110 - 00189 Roma

Tel +39 06 39746189 - Fax + 39 0645438292

Email: congressi@mkt-consulting.it

III Workshop SIFIOG*18 Febbraio 2011**Milano*

Presidente: F. Vicariotto

MKT Consulting - Via Cassia 1110 - 00189 Roma

Email: congressi@mkt-consulting.it

III Corso Diagnosi e Terapia Ambulatoriale della Patologia del basso tratto urogenitale femminile*4/5 Marzo 2011**Trieste*

Presidente: F De Seta

MKT Consulting - Via Cassia 1110 - 00189 Roma

Email: congressi@mkt-consulting.it

V Corso Teorico-pratico sulle Emergenze in Ostetricia*10 Marzo 2011**Catania*

BGE Eventi & Congressi

Via G. Bonanno 61 - 90143 Palermo

Email: info@bgeventi.com

VII Corso di Colposcopia: dalla diagnosi alla terapia*18/19 Marzo 2011**Roma*

Presidente: P.A. Todaro

MKT Consulting - Via Cassia 1110 - 00189 Roma

Email: congressi@mkt-consulting.it

IV Italian-Israeli Conference SIGO**- New Technologies in Women's Health***17-18 Marzo 2011**Gerusalem - Israel*

E-mail: info@sigo.it

Congresso Nazionale congiunto**SIM-SIFIOG***31 Marzo-2 Aprile 2011**Roma*

Presidenti: F. Facchinetti, V. Unfer, A. Volpe

MKT Consulting - Via Cassia 1110 - 00189 Roma

Email: congressi@mkt-consulting.it

Corso di formazione in fisiopatologia cervico-vaginale e vulvare, colposcopia e malattie a trasmissione sessuale*11-14 Aprile 2011**Ascoli Piceno*

Etrusca Conventions

Via Bonciaro 6d - 06123 Perugia

Email: info@etruscaconventions.com

XVI Week End Clinico SidR*15/16 Aprile 2011**Catania*

Presidente: A Cianci

MKT Consulting

Via Cassia 1110 - 00189 Roma

Tel +39 06 39746189 - Fax + 39 0645438292

Email: congressi@mkt-consulting.it

13 Word Congresso on Menopause*9-11 Giugno 2011**Roma*

Biomedical Technologies srl

www.imsroma2011.com

8th Singapore International Congress of Obstetrics and Gynaecology*25-27 Agosto 2011**Singapore*

The Meeting Lab Pte Ltd

695E East Coast Road - Singapore 459059

Email: info@sicog2011.com

DIRETTIVO FISSR

Presidente
Guido Ragni

Vice Presidente
Riccardo Talevi

Segretario/Tesoriere
Carlo Foresta

Consiglieri

Andrea Borini, Carlo Bulletti, Vincenzo Gentile, Giovanni La Sala, Andrea Lenzi

I Congresso

Federazione Italiana delle
Società Scientifiche della Riproduzione



DEADLINE ABSTRACT: 1 Febbraio 2011

Verrà assegnato il premio per la migliore comunicazione orale ed il miglior poster. I migliori lavori pervenuti saranno selezionati come podium presentation nelle principali sessioni del congresso. Il Comitato Scientifico invita ad inviare i propri contributi scientifici.

TOPICS

- Andrologia clinica
- Andrologia preclinica
- Biologia della Riproduzione
- Chirurgia della Riproduzione (femminile e maschile)
- Complicanze in PMA
- Conservazione della fertilità
- Endocrinologia della Riproduzione
- Endometrio e impianto
- Endometriosi
- Esito (ostetrico-neonatale-sviluppo) delle gravidanze indotte
- Genetica della Riproduzione
- Gravidanza iniziale
- La qualità nei centri PMA
- Stimolazione ovarica
- Tecniche di laboratorio in PMA

Coordinatore del Comitato Scientifico: Filippo Maria Ubaldi

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

FASI s.r.l.
Via R. Venuti 73
00162 Roma
Tel.: (+39) 06.97605616
Fax: (+39) 06.97605650
e.capriolo@fasiweb.com
www.fasiweb.com



I Congresso



Federazione Italiana delle Società Scientifiche della Riproduzione

Federazione Italiana delle
Società Scientifiche della Riproduzione



Riccione
Palazzo dei Congressi

26-28 maggio 2011



... i prodotti
del nostro
benessere.

FLAM,

Integratore
alimentare

Acido Folico
Lattoferrina
Magnesio
Iodio



Florigen

Intimo
detergente
al tè verde

per informazioni:



GOFARMA s.r.l.
Tel. 06 45043290 • Fax 06 45043292
www.gofarma.it • info@gofarma.it