

L'OBIEZIONE DI COSCIENZA NELLA PRATICA MEDICO-SANITARIA: IL CASO DELLA CONTRACCEZIONE D'EMERGENZA

1. Il dibattito sull'effetto abortivo del levonorgestrel usato per la contraccezione d'emergenza, e l'obiezione di coscienza.

Vorrei discutere i problemi etici e scientifici della contraccezione d'emergenza, in particolare riguardo all'impiego del levonorgestrel (LNG), noto anche come 'pillola del giorno dopo', allo scopo di esemplificare la questione dell'obiezione di coscienza in campo sanitario. In Cile, il Ministero della Salute ha stabilito che l'LNG venga fornito gratuitamente dagli ambulatori a chiunque ne faccia richiesta, compresi gli adolescenti tra i 14 e i 18 anni senza bisogno del permesso dei genitori, né l'obbligo a informarli. Alle donne che richiedono l'LNG viene detto che la sua assunzione non interferisce con l'annidamento. Diversi governi locali si sono rifiutati di distribuire la pillola argomentando che per principio non possono fornire consapevolmente, tanto meno ai minori, un farmaco che compromette la vita umana.

Nella controversia etica sulla contraccezione d'emergenza, in aggiunta alle obiezioni generiche sollevate dalla contraccezione in generale, è sorta un'ulteriore questione: il possibile effetto abortivo. Il dibattito pubblico è concentrato su quest'ultima questione, specie in America Latina, dove l'aborto è illegale in molti Paesi. Da qui sono nate varie polemiche circa l'approvazione della pillola. I problemi etici della contraccezione e dell'aborto sono distinti e fanno appello a sensibilità morali diverse, sebbene esista una forte connessione ideologica tra esse¹. In questo contesto bisogna considerare anche l'obbligo da parte delle autorità sanitarie a fornire alla popolazione un'informazione chiara ed esaustiva sull'effetto di cui sopra.

Il dibattito è importante per coloro che riconoscono come la genetica e l'embriologia moderna abbiano dimostrato che la vita di un nuovo essere umano inizia dal momento della fecondazione e che ogni essere umano gode di un irrevocabile diritto alla vita indipendentemente dallo stadio del proprio sviluppo o dalla progressione delle facoltà cognitive. La cultura latino-americana conserva

¹ “Certo, contraccezione ed aborto, dal punto di vista morale, sono *mali specificamente diversi*: l'una contraddice all'integra verità dell'atto sessuale come espressione propria dell'amore coniugale, l'altro distrugge la vita di un essere umano; la prima si oppone alla virtù della castità matrimoniale, il secondo si oppone alla virtù della giustizia e viola direttamente il precetto divino «non uccidere». Ma pur con questa diversa natura e peso morale, essi sono molto spesso in intima relazione, come frutti di una medesima pianta. È vero che non mancano casi in cui alla contraccezione e allo stesso aborto si giunge sotto la spinta di molteplici difficoltà esistenziali, che tuttavia non possono mai esonerare dallo sforzo di osservare pienamente la Legge di Dio. Ma in moltissimi altri casi tali pratiche affondano le radici in una mentalità edonistica e deresponsabilizzante nei confronti della sessualità e suppongono un concetto egoistico di libertà che vede nella procreazione un ostacolo al dispiegarsi della propria personalità. La vita che potrebbe scaturire dall'incontro sessuale diventa così il nemico da evitare assolutamente e l'aborto l'unica possibile risposta risolutiva di fronte ad una contraccezione fallita.” (*Evangelium Vitae* 13).

una maggiore sensibilità riguardo a tali questioni ed è per questo che la polemica è stata e continua ad essere incentrata sulle prove scientifiche dell'effetto abortivo. Non ci riferiamo qui alla definizione di aborto data dall'OMS, che non comprende l'embrione prima che si impianti nell'utero, ma al concetto reale e sostanziale di aborto, cioè che: *“nessuna parola vale a cambiare la realtà delle cose: l'aborto procurato è l'uccisione deliberata e diretta, comunque venga attuata, di un essere umano nella fase iniziale della sua esistenza, compresa tra il concepimento e la nascita”*.²

Inizialmente in Cile, nel corso del dibattito davanti alla Corte Suprema circa la legittimità di commercializzare l'LNG, le autorità sanitarie locali ammisero che uno dei possibili effetti della pillola fosse di impedire che l'embrione si annidasse nell'utero, ma si riconobbe che l'LNG non era abortivo secondo la definizione dell'OMS. La Corte Suprema ne proibì la commercializzazione in attesa di una concreta definizione di aborto.³ Da allora in poi i difensori dell'LNG concentrarono le proprie argomentazioni sul concetto che le nuove scoperte scientifiche negavano qualsiasi effetto anti-impiantatorio. La Corte Suprema revocò, quindi, il divieto nella convinzione che il problema andasse risolto in seno alla comunità scientifica.

2. Lo scopo della contraccezione d'emergenza

La ricerca sulla contraccezione d'emergenza mira a creare farmaci altamente efficaci nel ridurre l'eventualità di una gravidanza in seguito a 'un rapporto sessuale presumibilmente fecondante (PFI, nella sigla inglese)^{4,5,6} detto anche 'rapporto non protetto'. In tali casi, riferirsi alla somministrazione di farmaci in tali casi con l'espressione 'contraccezione d'emergenza' introduce un linguaggio fuorviante per il pubblico, che di solito interpreta questa espressione come 'prevenzione del concepimento o della fecondazione'⁷, laddove l'obiettivo non è solo questo. I ricercatori stessi ammettono che per una efficace riduzione della probabilità di una gravidanza, non basta che la pillola del giorno dopo abbia un effetto contraccettivo, bloccando sia l'ovulazione che la fecondazione, ma che 'dovrebbe essere in grado di interferire con l'evento fisiologico che si verifica dopo la fecondazione, durante il primo sviluppo embrionale precedente all'annidamento'

² EV 58.

³ Sentenza della Corte Suprema, 30 agosto 2001, p. 1011.

⁴ VON HERTZEN H. E VAN LOOK PFA., Research on new methods of emergency contraception. *Fam Plann Perspect*, 1996 mar-apr; 28(2):52-7, 88.

⁵ GLASSIER A., Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1997; 337:1058-64

⁶ CROXATTO H B, DEVOTO L, DURAND M, EZCURRA E, LARREA F, NAGLE C. et al. Mechanism of action of hormonal preparations used for emergency contraception: a review of the literature. *Contraception* 2001; 63:111-21.

⁷ HAMEL R.: "La saggezza popolare percepisce il concepimento come fecondazione dell'ovulo da parte dello sperma; al contrario, un contraccettivo previene la fecondazione inibendo l'ovulazione o la fecondazione. Utilizzando il linguaggio della contraccezione per descrivere l'azione del farmaco, gli autori sembrano manipolare l'opinione pubblica verso la sua accettazione." *N Eng J Med*, 1993; 328:354

(Figura 1). Quello che segue andrebbe sottolineato: l'effetto intercettivo, o abortivo⁷ non è stato suggerito da persone contrarie alla contraccezione d'emergenza, ma dagli stessi ricercatori che stavano notoriamente studiando farmaci con tale effetto. Questo implica che la contraccezione d'emergenza è stata presentata da una posizione ideologica che, sebbene non esplicitamente dichiaratasi tale, di fatto nega all'essere umano il diritto alla vita allo stadio pre-impianto.

I farmaci contragestativi, in contrasto con i normali contraccettivi, vengono prescritti in base al PFI (vedi sopra). Si raccomanda l'uso dell'LNG subito dopo il 'rapporto sessuale potenzialmente fecondante' in due dosi da 0.75 mg prese a intervalli di 12 ore, o in un'unica dose da 1.5 mg.

3. Efficacia dell'LNG

L'efficacia dell'LNG nel ridurre la probabilità di gravidanza è tanto maggiore quanto prima viene assunto il farmaco. Si calcola sia intorno all'85% se preso nelle prime 72 ore dopo il rapporto potenzialmente fecondante e intorno al 60% tra le 72 e le 120 ore. Per comprendere il metodo utilizzato per misurare l'efficacia della contraccezione d'emergenza, bisognerebbe ricordare che una donna può iniziare una gravidanza solo se ha avuto un rapporto sessuale durante i giorni fertili del suo ciclo mestruale, ossia cinque giorni prima e un giorno dopo l'ovulazione. Wilcox ha calcolato la probabilità di gravidanza basata sul giorno del rapporto sessuale in relazione all'ovulazione (Figura 2).⁸ Altri, come Trussell, hanno fatto calcoli simili.⁹ È quindi possibile stimare l'insorgere della gravidanza per un gruppo specifico di donne moltiplicando il numero di quelle che hanno avuto un rapporto sessuale in un determinato giorno fertile in relazione all'ovulazione, attraverso la probabilità di gravidanza stimata per quel dato giorno. La contraccezione d'emergenza è stata calcolata confrontando il numero di gravidanze osservate in un gruppo di donne che hanno preso l'LNG con il numero di gravidanze previste senza l'assunzione del farmaco. L'efficacia è pari a $1-O/P$, dove O sta per gravidanze osservate e P sta per gravidanze previste. A titolo esemplificativo, in uno degli studi in cui l'LNG è stato somministrato a 976 donne, le gravidanze osservate sono state 11, mentre le gravidanze previste erano 75.3. L'efficacia è pari a $1-11/75.3 = 85\%$. Questo significa che con l'uso dell'LNG la probabilità clinica di gravidanza è diminuita dell'85%.

Due pregiudizi importanti influenzano il metodo di cui sopra nel calcolare l'efficacia e sono stati segnalati in diverse pubblicazioni:

⁷ Gli autori hanno utilizzato il concetto di aborto proposto dall'OMS che esclude l'eliminazione intenzionale dell'embrione pre-impianto e hanno quindi scelto l'espressione 'effetto intercettivo' per descrivere l'inibizione dell'annidamento.

⁸ WILCOX A.J., WEINBERG C.R., BAIRD D.D. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation: effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995; 333:1517-21.

⁹ TRUSSELL J., RODRIGUEZ G., ELLERSTON C., New Estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception* 1998; *Brit Med Bull* 1993; 49:158-170.

- a. Le gravidanze previste sono state calcolate in un gruppo di donne le cui caratteristiche differiscono da quelle del gruppo che ha assunto l'LNG, e inoltre:
- b. Il giorno dell'ovulazione viene stimato in base al ciclo mestruale. Sebbene in tutti gli studi siano state ammesse solo donne con cicli mestruali regolari, questa forma di valutazione è considerata imprecisa.

Tali limiti metodologici nel calcolo dell'efficacia dell'LNG impediscono di avere una stima coerente e le cifre riportate sono considerate delle semplici approssimazioni.^{10,11} Lo ammettono gli stessi ricercatori: *"Sebbene esista un generale accordo che la contraccezione d'emergenza protegga contro gravidanze indesiderate, l'ampiezza dell'effetto protettivo continua ad essere materia di dibattito, un dibattito che potrebbe non concludersi mai perché, per risolvere la questione, bisognerebbe condurre uno studio randomizzato che metta a confronto il tasso di gravidanza in gruppi sottoposti al trattamento e in altri sottoposti a placebo e questo non sarebbe etico"*. Qui l'espressione *non etico* non si riferisce alla possibilità che il farmaco sia abortivo, ma al fatto che non può essere somministrato alle donne che cercano di evitare gravidanze indesiderate.

I cinque principali studi randomizzati, quattro dei quali sotto la direzione o con l'assistenza del *Research Group on post-ovulatory methods of fertility regulation*, dell'OMS^{12,13,14,15,16}, hanno utilizzato il suddetto metodo per valutare l'efficacia dell'LNG confrontandolo con altri farmaci contraccettivi d'emergenza.

4. Meccanismo d'azione dell'LNG

Tutti gli studiosi riconoscono tre possibili meccanismi d'azione per spiegare l'efficacia di qualsiasi contraccettivo d'emergenza: l'inibizione o l'interruzione dell'ovulazione, l'interferenza con la fecondazione e l'inibizione dell'annidamento.^{17,18}

Il meccanismo d'azione dei contraccettivi d'emergenza è rimasto a lungo poco studiato e l'interesse degli studiosi si è concentrato principalmente sul miglioramento dell'efficacia.

¹⁰ VAN LOOK P., VON HERTZEN H. Emergency Contraception *Brit Med Bull* 1993; 49: 158-170

¹¹ RAYMOND E., TAYLOR D., TRUSSELL J.S., STEINER M.J.: Minimum effectiveness of levonorgestrel regimen of emergency contraception. *Contraception* 2004; 69:79-81.

¹² HO P.C., KWAN M.S., A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reproduction* 1993; 8:389-92.

¹³ WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998;352:428-33

¹⁴ VON HERTZEN H., PIAGGIO G., DING J., CHEN J., SONG S., BARTFAI G., NGE., GEMZELL-DANIELSSON K., OYUNBILEG A., WU S., CHEN W. et al., Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *Lancet* 2002;360, 1803-1810.

¹⁵ HAMODA H., ASHOK P.V., STADLER C. et al., A Randomized Trial of Mifepristone (10 mg) and Levonorgestrel for Emergency Contraception., *Obstet Gynecol* 2004; 104:1307-13.

¹⁶ WAI NGAI S., FAN S., LI S., CHENG L. et al., A randomized trial to compare 24 h versus 12 h double dose regimen of levonorgestrel for emergency contraception. *Hum Reprod* 2005; 20(1):307-3.

¹⁷ GLASIER A. Emergency post-coital contraception. *N Engl J Med* 1997; 337:1058-64.

¹⁸ OMS, Boletín n°51 1999, *Progress in Human Reproduction*.

L'attenzione per gli effetti sull'annidamento è nata perché molte donne si sono rifiutate di usarli preoccupate delle implicazioni etiche. L'OMS menziona la questione: "*Sebbene i regimi di trattamento utilizzati nella contraccezione d'emergenza consistano semplicemente in dosi alterate di pillole contraccettive largamente diffuse, le donne potrebbero esitare ad usarle per ragioni culturali, religiose o di altra natura. È quindi importante chiarire come funzionino i contraccettivi d'emergenza in modo che le donne siano in grado di decidere se tali metodi siano accettabili e scegliere tra più metodi nel caso le modalità d'azione siano diverse.*"

L'OMS sembra assumere che il rispetto per la vita dell'embrione pre-impianto sia dovuto principalmente a ragioni culturali o religiose.

Oggi si sa di più riguardo ai possibili meccanismi d'azione implicati, malgrado "la precisa modalità d'azione sia ancora incerta."¹⁹

- a. **Effetto sull'ovulazione.** Alcuni studi mostrano che l'LNG, somministrato nel periodo pre-follicolare (pre-ovulatorio), può interferire con l'ovulazione. La sua efficacia dipende dalla prossimità al momento del picco dell'ormone luteinizzante (OL) che precede l'ovulazione. Prima del picco dell'OL la sua efficacia nel provocare disfunzioni ovariche si aggira intorno al 79-85%.²⁰ Vari autori hanno raggiunto conclusioni simili.^{21,22,23} Nessuno studio ha valutato il blocco dell'ovulazione causato dall'LNG quando assunto in una situazione reale, ad esempio dopo un PFI. Quanto appena detto può essere importante nel determinare l'effettivo blocco dell'ovulazione perché l'attività sessuale può influenzare l'ovulazione²⁴ e anche le circostanze in cui ha luogo, per esempio in caso di stupro.
- b. **Effetto sugli spermatozoi.** Questo meccanismo è difficile da analizzare ed esistono pochi studi in materia.^{25,26,27} Ci sono prove che la somministrazione di LNG da 3 a 10 ore dopo il rapporto aumentino la viscosità del muco cervicale, a partire da 9 ore dopo l'ingestione, impedendo l'ulteriore passaggio dello sperma nell'utero. In vitro, l'LNG non ha mostrato

¹⁹ CROXATTO H.B., ORTIZ M.E., MÜLLER A.L., Mechanisms of action of emergency contraception. *Dteroids* 68 (2003) 1095-1098.

²⁰ CROXATTO H.B. et al., Pituitary-ovarian function following the Standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75 mg dose given on days preceding ovulation. *Contraception* 2004; 70:442-450.

²¹ HAPANGAMA D., GLASIER A.F., BAIRD D.T., The effects of pre-ovulatory administration of levonorgestrel on the menstrual cycle. *Contraception* 2001; 63:123-9.

²² DURAND M., CRAVIOTO M.C., RAYMOND E.G., DURÀN-SÀNCHEZ O., DE LA LUZ-HINOJOSA M., CASTELL RODRIGUEZ A. et al., On the mechanism of action of short term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64:227-34.

²³ MARIONS L., HULTENBY K., LINDELL I., SUN X., STABI B., GEMZELL-DANIELSSON K., Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet Gynecol* 2002; 100:65-71.

²⁴ JOCHLE W., Current research in coitus-induced ovulation: a review. *J Reprod Fertil Suppl* 1975; (22):165-207.

²⁵ KESSERAÜ E. et al., The hormonal and peripheral effects of dl-norgestrel in postcoital contraception. *Contraception* 1974; 10:411-424.

²⁶ YEUNG W.S.B. et al., The effects of levonorgestrel on various sperm functions. *Contraception* 2002; 66:453-437.

²⁷ BRITO K.S., BAHAMONDES L., NASCIMENTO J.A., DE SANTIS L., MANUCE M.J., The in vitro effect of emergency contraception doses of levonorgestrel on the acrosome reaction of human spermatozoa. *Contraception* 2005; 72(3):225-8.

alcun effetto sulla motilità degli spermatozoi o sulla loro reazione acrosomica. Il fatto che lo sperma raggiunga le tube pochi minuti dopo il rapporto sessuale²⁸ rende improbabile che questo meccanismo svolga un ruolo rilevante nell'efficacia dell'LNG.²⁹

5. Effetto dell'LNG sull'annidamento

Si tratta della questione più ampiamente dibattuta. Gli studi mostrano differenti livelli di evidenza che vanno chiaramente distinti.

Prove indirette e preliminari.

La gran parte delle informazioni che sono state fornite al pubblico, rassicurandolo sul fatto che l'LNG non alteri l'annidamento, viene da questo tipo di dimostrazioni.

- a. **Studi sugli animali.** Gli studi pre-clinici sono un punto di riferimento importante per quelli clinici, ma non possono essere considerati probanti. In alcuni casi l'effetto sugli esseri umani non è lo stesso che sulle altre specie, per non parlare della difficoltà di comparare i dosaggi. In realtà, su cinque farmaci che superano i test pre-clinici, solo uno riceve l'approvazione per l'utilizzo da parte dell'uomo.^{30,31}
- b. **Studi su alcuni eventi post-fecondazione che potrebbero alterare l'annidamento.** I possibili processi post-fecondazione che potrebbero essere alterati dall'uso dell'LNG comprendono il trasporto dello zigote attraverso le tube di Falloppio; lo sviluppo pre-impiantatorio; la ricettività dell'endometrio; l'adeguatezza del corpo luteo e la capacità da parte dell'utero di trattenere l'embrione. Di questi eventi fisiologici, "*il solo meccanismo post-fecondazione esaminato nelle donne è l'alterazione della ricettività dell'endometrio, un meccanismo indiretto.*" All'inizio diversi autori hanno rilevato alterazioni dell'endometrio somministrando l'LNG prima e dopo l'ovulazione.^{32,33,34}

²⁸ KUNZ G., BEIL D., DEININGER H., WILDT L., LEYENDECKER G., The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and sterosalpingoscintigraphy. *Hum Reprod* 1996; 11(3):627-32.

²⁹ GEMZELL-DANIELSSON K. AND MARIONS L., Mechanisms of action of mifepristone and levonorgestrel when used for emergency contraception. *Human Reproduction Update* 2004 10(4):341-348.

³⁰ DALE D., WIERENGA E., ROBERT EATON C., Drug Development and Approval Process. Phases of Product Development: http://www.allp.com/drug_dev.html

³¹ The beginnings: Laboratory and Animal Studies <http://www.fda.gov/fdac/special/testtubetopatient/studies.html>

³² MOGGIA A., BEAUQUIS A., FERRARI F., TORRADO M.L., ALONSO J.L., KOREMBLIT E., MISCHLER T., The use of progestogens as postcoital oral contraceptives. *J Reprod Med* 1974; 13(2):58-61.

³³ LANDGREN B.M., JOHANNISSON E., AEDO A.R., KUMAR A., SHI Y.E., The effect of levonorgestrel administered in large doses at different stages of the cycle on ovarian function and endometrial morphology. *Contraception* 1989;39(3):275-89.

³⁴ WANG J.D., JIE C. et al., Effects of emergency contraceptive mifepristone and levonorgestrel on the endometrium at the time of implantation. *International Conference on Reproductive Health*, Mumbai, India 1998;A83.

Studi recenti che hanno utilizzato le dosi raccomandate per la contraccezione d'emergenza e tecniche ritenute più precise, non hanno rilevato tali alterazioni.^{35,36} Un autore ha riscontrato alterazioni con dosi più alte di LNG utilizzate per la contraccezione d'emergenza e suggerisce che: "*le alterazioni superficiali osservate con dosi alte potrebbero non essere rilevate sotto l'influenza delle dosi raccomandate, ma i mutamenti molecolari sottostanti, provocati dal levonorgestrel potrebbero corrispondere all'effetto contraccettivo.*"³⁷ Uno studio recente ha mostrato che quando l'LNG viene somministrato prima del picco dell'OL, a donne la cui ovulazione non è stata inibita, si verifica un calo della glicodelina A, che "*potrebbe riflettere una riduzione dell'ambiente immuno-soppressivo nel momento dell'annidamento*" e potrebbe costituire un elemento di alterazione dell'annidamento stesso.³⁸ Tuttavia, la maggior parte dei ricercatori considera che attualmente non esista alcuna prova coerente a supporto dell'alterazione della ricettività endometriale. In ogni caso, il fatto che si rilevino o meno delle alterazioni nell'endometrio e nei marcatori della sua ricettività, non costituisce una prova decisiva nel determinare il possibile effetto dell'LNG sull'annidamento. Inoltre va sottolineato che esistono altri eventi fisiologici post-fecondazione che non sono stati studiati.

Riteniamo che il dibattito si sia spesso erroneamente incentrato sulle opinioni fisiologiche degli esperti, sugli studi animali e su quelli indiretti sulla morfologia e la ricettività dell'endometrio. Tale informazione è importante, ma non può dare una risposta precisa e definitiva alla domanda riguardante l'effetto dell'LNG sull'annidamento nell'essere umano. La risposta richiede uno studio epidemiologico che dovrebbe mettere a confronto la probabilità di gravidanza in test clinici randomizzati (TCR) in cui l'LNG sia somministrato in determinati giorni del ciclo mestruale, quando non può agire sull'ovulazione o sullo sperma. Questo è l'unico modo universalmente accettato per dimostrare in via definitiva l'effetto di qualsiasi farmaco.³⁹ L'approvazione di qualunque farmaco comprende una serie di test sequenziali che valutano le informazioni circa l'efficacia e la sicurezza necessaria a

³⁵ DURAND M., CRAVIOTO M.C., RAYMOND E.G., DURÀN-SÀNCHEZ O., DE LA LUZ-HINOJOSA M., CASTELL RODRIGUEZ A. et al., On the mechanism of action of short-term levonorgestrel administration in emergency contraception. *Contraception* 2001; 64:227-34.

³⁶ MARIONS L., HULTENBY K., LINDELL I., SUN X., STABI B., GEMSELL-DANIELSSON K. Emergency contraception with mifepristone and levonorgestrel: mechanism of action. *Obstet. Gynecol.* 2002; 100:65-71.

³⁷ UGOCSAI G., ROZSA M., UGOCSAI P. – Scanning electron microscopic (SEM) changes of the endometrium in women taking high doses of levonorgestrel as emergency postcoital contraception. *Contraception* 2002; 66(6):433-7.

³⁸ DURAND M., SEPPALA M., CRAVIOTO MDEL C., KOISTINEN H., GONZALEZ-MACEDO J., LARREA F., 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(6):451-7.

³⁹ Clinical Trials.gov – Information on Clinical Trials and Human Research Studies glossary.url:

<http://www.clinicaltrials.gov/ct/info/glossary>

stabilire il rapporto rischi-benefici del farmaco stesso.⁴⁰ Va precisato che tutti gli studi sulla contraccezione d'emergenza si sono concentrati sulla valutazione del rapporto rischi-benefici per le donne, ma non sulla sicurezza dell'embrione, che non riceve alcun beneficio da questi farmaci.

Prove epidemiologiche dirette.

Ad oggi non esistono test affidabili in grado di individuare la presenza di un nuovo essere vivente in gestazione. Questo è possibile solo dopo che è avvenuto l'impianto.⁴¹ Di conseguenza non è possibile verificare direttamente se l'LNG riduce il numero di embrioni impiantati. Tuttavia, si possono acquisire informazioni sostanziali esaminando l'efficacia dell'LNG relativamente al giorno del ciclo in cui viene assunto. Gli studiosi concordano sul fatto che da questo dipenda il meccanismo d'azione dell'LNG. Se il farmaco agisce solo bloccando l'ovulazione, non dovrebbe funzionare se preso nei giorni successivi all'ovulazione. Quindi, per rispondere alla domanda riguardante l'effetto dell'LNG sull'annidamento (effetto abortivo), è necessario **stabilire l'efficacia dell'LNG assunto nei giorni del ciclo in cui non è in grado di inibire l'ovulazione**, ossia, dal giorno prima a 4-5 giorni dopo l'ovulazione (Figura 1). Un sistema per valutare tale efficacia sarebbe quello di isolare tutte le donne dei cinque studi sopra menzionati, che hanno assunto il farmaco nel giorno dell'ovulazione o nei giorni immediatamente successivi e poi fare una stima dell'efficacia del farmaco nel ridurre la probabilità di gravidanza. I dati su quale giorno del ciclo le donne abbiano assunto il farmaco esistono, sebbene non siano disponibili in pubblicazioni. Se tali dati fossero resi noti, lo studio potrebbe essere eseguito, ottenendo informazioni precise circa il suddetto effetto. Questi risultati avrebbero i limiti metodologici discussi precedentemente: la mancanza di un gruppo di controllo e l'inesattezza circa il giorno dell'ovulazione. Alcuni autori affermano che proprio per questi motivi un tale studio sarebbe inutile. Tuttavia, per le stesse ragioni, gli autori stessi tendono a concludere che la valutazione dell'efficacia dell'LNG sarebbe altrettanto inutile, perché in tutti gli studi le gravidanze previste sono state calcolate in base al giorno in cui si è avuto il rapporto sessuale in relazione al giorno dell'ovulazione.

Anche se questa informazione manca, due fatti inducono fortemente a pensare che l'LNG possa avere un effetto 'antinidatorio'.

⁴⁰ The New Drug Development Process: Steps from Test Tube to New Drug Application Review
<http://www.fda.gov/cder/handbook/develop.html>

⁴¹ All'inizio viene fatto attraverso metodi chimici basati sui livelli di gonatropina coriale, in seguito attraverso i sintomi clinici della gravidanza.

- a. Il primo riguarda le informazioni ricavate da uno degli studi dell'OMS su 243 donne che avevano avuto rapporti sessuali un giorno prima o un giorno dopo la prevista ovulazione. Queste donne hanno preso l'LNG in un giorno del ciclo in cui l'ovulazione non poteva essere inibita. L'efficacia del farmaco è stata dell'88%: 4 gravidanze osservate, 33 previste ($P = 1-4/33$), secondo i dati dello studio (Tavola 1, Figura 3). In aggiunta, bisogna considerare che il 46% delle donne aveva preso la pillola nelle prime 24 ore dopo il rapporto; il 36% tra le 24 e le 48 ore e il 19% tra le 48 e le 72 ore. L'unica spiegazione possibile per l'efficacia dell'LNG in queste donne è l'inibizione dell'annidamento. Si potrebbe obiettare che alcuni degli effetti potrebbero essere dovuti all'azione sulla viscosità del muco cervicale che ha impedito l'ulteriore passaggio di sperma nell'utero, ma ciò sarebbe stato possibile solo se l'LNG fosse stato assunto prima che avesse avuto luogo la fecondazione e poche ore dopo il rapporto.
- b. L'altro è che gli ultimi studi prima menzionati, su un totale di 5.800 donne, mostrano che l'LNG continua ad essere efficace, sebbene in percentuale inferiore, anche se preso tra 72 e 120 ore dopo (Tavola 2). Questo rende altamente probabile che l'LNG sia stato assunto in giorni in cui è impossibile bloccare l'ovulazione, dato che i giorni fertili di una donna prima dell'ovulazione sono non più di 5.

6. Considerazioni etiche conclusive

- a. Da un punto di vista etico, il solo fatto che la contraccezione d'emergenza sia concepita per avere un effetto 'intercettivo' o abortivo, e che ci siano fatti che dimostrano che tale effetto è probabile, rende il suo uso inammissibile per tutti coloro che rispettano la vita degli esseri umani. Questo rende gli operatori sanitari, e coloro che decidono, responsabili circa la diffusione o meno della pillola e possono rifiutarsi di distribuirla in base all'obiezione di coscienza.
- b. Secondo il principio etico del rispetto per la persona o il principio di autonomia, la società dovrebbe proteggere gli esseri umani incapaci di esercitare l'autonomia ⁴¹. Riferendosi ai soggetti incapaci di dare il proprio consenso, la recente Dichiarazione Universale sulla Bioetica e i Diritti Umani dell'UNESCO⁴² afferma che: "*una tutela particolare deve essere riconosciuta alle persone che non sono in grado di esprimere il proprio consenso*" e che "*la ricerca dovrebbe essere condotta solo in caso di beneficio*

⁴¹ Belmont Report: Guidelines for the protection of Human Subjects, Department of Health, Education and Welfare Office, Washington DC 1978.

⁴² UNESCO Dichiarazione Universale di Bioetica e Diritti Umani: articolo 7, ottobre 2005.

diretto sulla salute della persona coinvolta" (Articolo 7), e aggiunge: " *Gli individui e i gruppi particolarmente vulnerabili dovrebbero essere tutelati e la loro integrità personale rispettata.*" (Articolo 8). È il caso dell'essere umano a questo stadio della vita, prima che si impianti in utero. Pertanto, a prescindere dal livello di certezza sull'effetto abortivo dell'LNG, ciò che più conta da un punto di vista scientifico ed etico è che l'embrione umano non trae alcun beneficio dall'uso dell'LNG, che l'intento originale dei promotori della contraccezione d'emergenza sia di inibire l'annidamento e che i dati epidemiologici esistenti lo dimostrino.

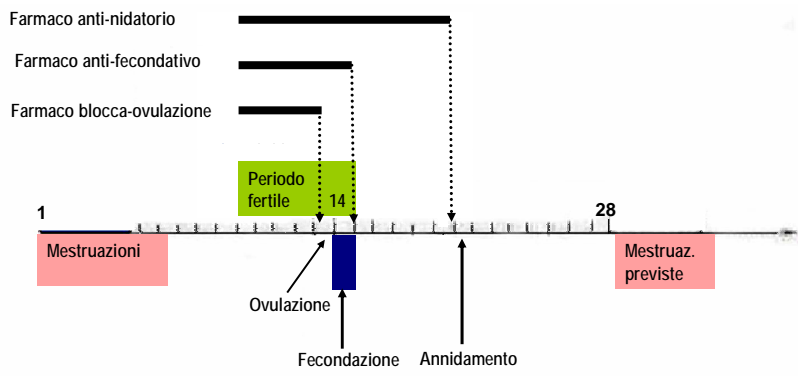
- c. In base allo stesso principio, i soggetti hanno diritto a un'informazione completa e veritiera allo scopo di prendere decisioni autonome, legittime e in coscienza. Il pubblico ha il diritto di sapere che uno degli scopi della contraccezione d'emergenza, e dell'LNG, è di ottenere un effetto 'intercettivo' o abortivo; che esistono prove reali che dimostrano come l'LNG può avere tale effetto se preso in determinati giorni del ciclo mestruale e che nessuno studio pubblicato lo ha escluso in maniera decisiva. Nell'editoriale del numero di agosto 2006 di *Contraception*, James Trussell, uno dei maggiori studiosi e fautori della contraccezione d'emergenza, ha scritto: "*Per fare una scelta consapevole, le donne devono sapere che i contraccettivi d'emergenza possono impedire la gravidanza ritardando o inibendo l'ovulazione, inibendo la fecondazione o inibendo l'impianto dell'ovulo fecondato nell'endometrio*". In un altro recente articolo, lo stesso autore afferma: "*In assenza di una prova assoluta circa i meccanismi d'azione del Plan B, dev'essere rispettato il diritto a prendere decisioni personali riguardo al fatto che il suo uso sia o non sia accettabile moralmente . Per questo motivo le donne dovrebbero continuare ad essere informate, come è scritto nel foglietto informativo del Plan B, che il suo uso può condizionare gli eventi post-fecondativi.*"⁴³ Nonostante ci troviamo in profondo disaccordo con J. Trussell circa il rispetto per la vita che un essere umano merita nelle fasi iniziali del suo sviluppo, sulle strategie sanitarie per ridurre le gravidanze tra adolescenti e le cosiddette 'gravidanze indesiderate', non possiamo che concordare circa l'obbligo a fornire un'informazione chiara e veritiera sul fatto che l'LNG possa alterare il meccanismo di annidamento e quindi uccidere un essere umano.
- d. Molti dicono che le obiezioni alla contraccezione d'emergenza e al rispetto per la vita nascono solo tra i gruppi di cattolici spinti da motivi religiosi, ma non è così. Il rispetto per la vita di un essere umano innocente è uno dei diritti umani fondamentali. È invece vero che tale rispetto acquisisce una dimensione nuova nella prospettiva delle Sacre

⁴³ TRUSSELL J., Plan B and the Politics of Doubt. *JAMA*, 2006; 296:1775-1778.

Scritture. Come ha detto Papa Benedetto XVI: " *L'amore di Dio non fa differenza fra il neoconcepito ancora nel grembo di sua madre, e il bambino, o il giovane, o l'uomo maturo o l'anziano. Non fa differenza perché in ognuno di essi vede l'impronta della propria immagine e somiglianza (Gn 1,26). Non fa differenza perché in tutti ravvisa riflesso il volto del suo Figlio Unigenito, in cui "ci ha scelti prima della creazione del mondo, ... predestinandoci a essere suoi figli adottivi ... secondo il beneplacito della sua volontà" (Ef 1,4-6).*⁴⁴

⁴⁴ BENEDETTO XVI: Discorso ai partecipanti alla 12°Assemblea Generale della Pontificia Accademia per la Vita e al Congresso Internazionale sul tema "L'embrione umano nella fase del preimpianto", 27 febbraio 2006.

Figura 1



L'azione dei contraccettivi d'emergenza dipende dal periodo del ciclo mestruale in cui vengono assunti.

Adattato da H von Hertzen and PA van Look Fam Plann Perspect. 1996 Mar-Apr; 28(2): 52-7, 88.

Figura 2

PERIODO FERTILE DEL CICLO MESTRUALE
Probabilità di gravidanza in base al giorno del ciclo in cui è
avvenuto il rapporto in relazione all'ovulazione.

Wilcox AJ et al. N Eng J Med 1995; 333: 1517-21

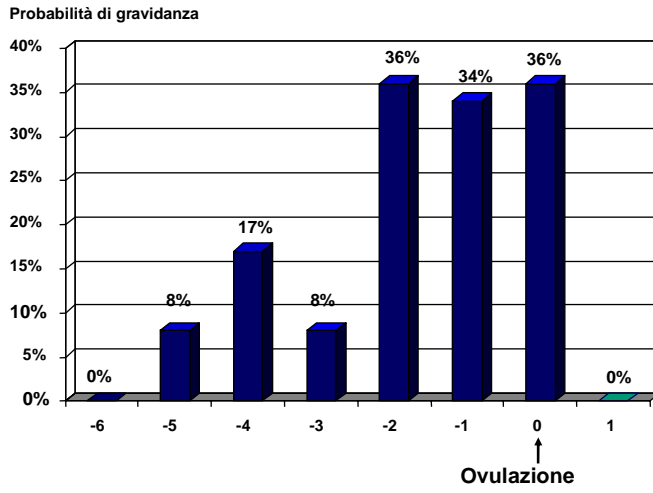
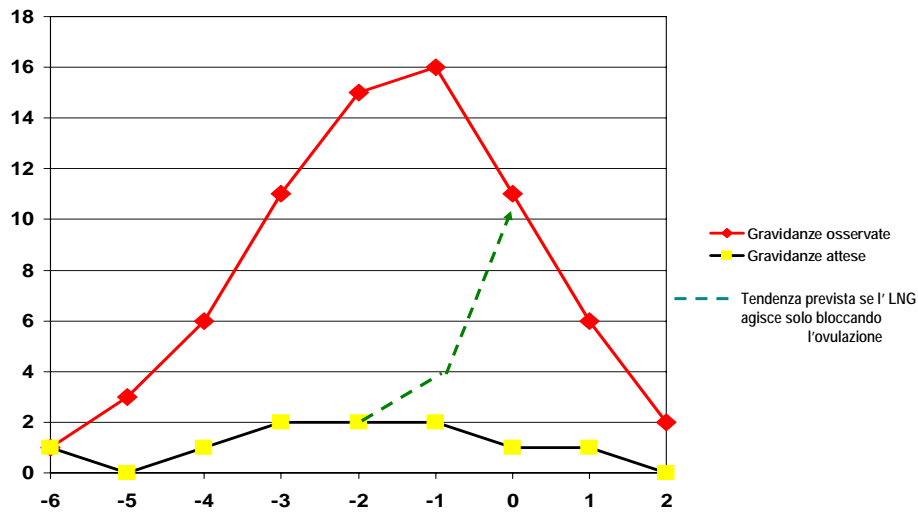


Figura 3

Gravidanze



Momento del rapporto in relazione alla prevista ovulazione

La probabilità di concepimento in base al giorno del ciclo è stata stimata a partire dalle conclusioni di Wilcox e col.

Adattato da Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1998; 352:428-33

Tavola 1

GRAVIDANZE PREVISTE E OSSERVATE QUANDO IL RAPPORTO HA AVUTO LUOGO \pm 1 GIORNO DALLA PREVISTA OVULAZIONE.

Il 46% delle donne ha assunto l'LNG nelle prime 24 ore; il 36% tra le 24 e le 48 ore; il 19% tra le 48 e le 72 ore.

Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Lancet 1998; 352:428-33

	Totale soggetti di studio: 974 donne	Donne che hanno avuto rapporti a \pm 1 giorno dalla prevista ovulazione: 243
Gravidanze previste	75	33
Gravidanze osservate	11	4
Efficacia	85%	88%

Tavola 2
Efficacia dell'LNG se assunto da 72 a 120 ore dopo il rapporto

H. von Hertzen et al. Lancet 2002; 36:; 1803-10 Dec 2002

Ritardo nell'assunzione dopo il rapporto	Gravidanze previste	Gravidanze osservate	% di riduzione delle gravidanze
< 72 ore	195/2381	36	82
72-120 ore	21/314	8	62*

*Alta probabilità che l'LNG sia stato assunto in giorni in cui né l'ovulazione né gli spermatozoi potevano essere bloccati