

Contracezione di emergenza: è tempo di cambiare

R.E. NAPPI

Le gravidanze non desiderate continuano a essere molto numerose, nonostante la disponibilità di svariati metodi contraccettivi di comprovata efficacia. Secondo i dati delle Nazioni Unite (*UN Data for World Contraceptive Use*, 2009), l'utilizzo di metodi anticoncezionali a lungo termine o permanenti è limitato in maniera pressoché esclusiva ad alcune nazioni (come l'Australia, gli Stati Uniti e il Canada), mentre la maggior parte delle donne europee continua a fare ricorso alla contraccezione ormonale, di barriera, o ai metodi naturali. All'utilizzo di queste pratiche contraccettive è probabilmente ascrivibile il numero ancora elevato di gravidanze indesiderate, stimabili in una percentuale complessiva pari al 33% del totale in Italia (Carbone et al., 2009), al 34% in Francia (Bajos et al., 2003) e al 50% negli Stati Uniti. Peraltro, le gravidanze indesiderate sono frequentemente causa di interruzione volontaria di gravidanza, con una frequenza del 16.5% in Italia, del 21% in Francia, e del 24% negli Stati Uniti (Fig. 1), calcolata sul totale delle gravidanze. È importante sottolineare come, in Italia e in Francia, sia emerso che le gravidanze indesiderate possono risultare dal fallimento di un metodo contraccettivo in uso in due terzi dei casi; in particolare, solamente il 35% delle gravidanze non desiderate si verifica in assenza di utilizzo di alcuna contraccezione, mentre ben il 30% di esse avviene in donne che fanno uso di metodi anticoncezionali ritenuti altamente efficaci. Occorre poi sottolineare come – a livello di popolazione generale – molte donne non utilizzino in maniera corretta il metodo contraccettivo di scelta, in particolare negli Stati Uniti, dove si stima un uso subottimale nel 12.4% dei casi, a fronte del 2.9% in Francia (Fig. 2). D'altra parte, è importante osserva-

re come il ricorso alla contraccezione di emergenza non sia limitato alle donne che non utilizzano alcuna contraccezione; infatti, se si considera la totalità delle donne con gravidanze indesiderate, solamente il 47% del totale negli USA e il 35% in Francia non utilizzava alcun contraccettivo. Dal momento che tra le cause di gravidanza indesiderata l'assenza di contraccezione è riscontrabile solamente nel 35% dei casi (a fronte di un uso non corretto degli anticoncezionali nel 46% delle donne), è evidente come circa il 33% delle donne nella popolazione generale (sessualmente attive, non sterili, non alla ricerca di una gravidanza e in cui non sia stato posizionato un dispositivo intrauterino) sia a rischio di gravidanza non desiderata e possa per questo beneficiare di metodologie di contraccezione di emergenza (CE). Sfortunatamente, la CE rimane sottoutilizzata tra le donne europee di età compresa tra i 15 e i 44 anni, in particolare in Italia e in Germania, dove soltanto poco più del 2.7% delle donne ne fa ricorso (a fronte del 15% delle donne norvegesi). A questo proposito, un importante studio di Moreau et al. (2005), condotto su un campione di 1.365 donne ricorse a interruzione volontaria di gravidanza, ha dimostrato l'esistenza di barriere significative all'utilizzo della CE. In particolare, tra le ragioni addotte per il mancato utilizzo, la maggior parte delle donne (61.2%) ha dichiarato di non essersi ritenuta a rischio di gravidanza, mentre ben il 19.9% ha sostenuto di non aver pensato all'uso di metodi contraccettivi di emergenza. Questi dati, rilevanti per una corretta pianificazione del *counselling*, sottolineano come la scarsa consapevolezza del rischio di gravidanza rappresenti la principale barriera all'utilizzo della CE. È interessante inoltre osservare come uno studio, sem-

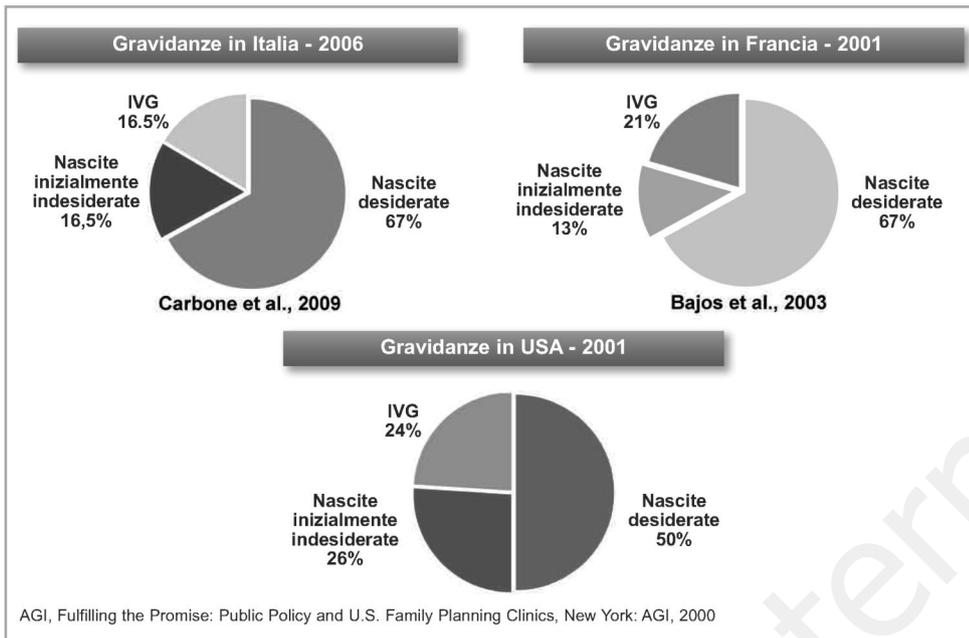


Fig. 1 - Le gravidanze indesiderate sono ancora frequenti.

	Uso perfetto	Uso tipico Francia	Uso tipico USA	Uso tipico Australia
Tasso di fallimento a 12 mesi				
Pillola	0.3	2.4	8.7	2.2
Dispositivi intrauterini	0.1-1.5	1.1	-	3.9
Preservativo	2	3.3	17.4	8.1
Coito interrotto	4	10.1	18.8	14.2
Spermicidi, spugne	8	21.7	29	21.5
Metodi naturali		7.7	25.3	17.9
Totale		2.9	12.4	

Bracher, Fam Plann Persp, 1992; Moreau et al., Human Reprod, 2007; Kost et al., Contraception, 2008

Fig. 2 - Variazioni geografiche nei tassi di fallimento dei contraccettivi.

pre di Moreau et al. (2009), abbia dimostrato come l'utilizzo della contraccezione di emergenza possa esercitare un impatto positivo sull'uso della contraccezione regolare da parte delle donne. Infatti, a sei mesi dal ricorso alla CE, la percentuale di donne che hanno modificato le proprie metodologie contraccettive passando da metodi meno efficaci ad altri più efficaci è risultata incrementata di una percentuale pari al 20.3%. D'altra parte, il 71% delle partecipanti che non ha modificato le proprie scelte contraccettive potrebbe rappresentare un'importante popolazione *target* per il *counselling* all'atto della prescrizione della prima CE.

La storia della CE ha inizio a metà degli anni '60, con l'uso *off-label* degli estrogeni ad alte dosi (in grado di interferire con l'impianto dell'ovocita fecondato). Successivamente, negli anni '70, la CE è stata basata sul metodo Yuzpe (alte dosi di estrogeni e di progestinico in due somministrazioni a 12 ore di intervallo) o sull'utilizzo di dispositivi intrauterini in rame. Una tappa fondamentale, alla fine degli anni '90, è stata l'introduzione del levonorgestrel [molecola in grado di interferire con l'ovulazione, prima del picco di ormone luteinizzante (LH)] come CE.

Tuttavia, la vera rivoluzione del nuovo millennio nell'ambito della CE è costituita dall'ulipristal aceta-

- Il progesterone rappresenta il segnale ovarico finale all'asse ipotalamo-ipofisario per l'innescamento del picco di gonadotropine che conduce all'ovulazione.
- L'UPA si lega al recettore del progesterone impedendo al progesterone endogeno di occupare il recettore stesso.
- L'UPA può ritardare il picco di LH e può esercitare effetti diretti sul follicolo dominante attraverso l'inibizione del *pathway* regolato dal progesterone, come dimostrato nei modelli animali.

Batista MC et al., J Clin Endocrinol Metab, 1992; Martinez AM et al., Expert Opin Pharmacother, 2012; Nallasamy S et al., Reproductive Science, 2012; Brache et al., Human Reprod, 2010

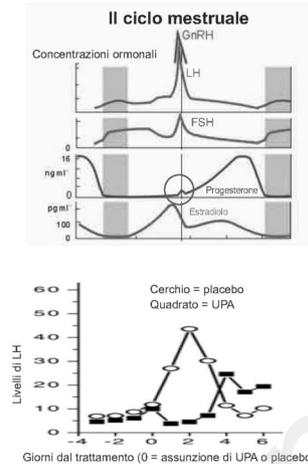


Fig. 3 - Meccanismo d'azione dei modulatori selettivi del recettore del progesterone nella contraccezione di emergenza.

to (UPA), molecola in grado non solo di interferire con l'ovulazione, ma ancora attiva quando i valori di LH sono già in aumento, prima del picco. Il razionale della CE di tipo ormonale è quello di ritardare l'ovulazione per almeno cinque giorni (tempo di sopravvivenza massimo degli spermatozoi nell'apparato genitale femminile); tale ritardo rende l'oocita non fertilizzabile, impedendo di fatto la fecondazione e, conseguentemente, l'inizio della gravidanza. L'UPA è un derivato del 19-norprogesterone appartenente alla classe dei modulatori selettivi del recettore del progesterone, attualmente disponibile sul mercato come pillola contraccettiva di emergenza (ellaOne®). I modulatori selettivi del recettore del progesterone esercitano la propria azione attraverso il sistema dei recettori nucleari e mostrano diverse azioni biologiche (agoniste o antagoniste) a seconda dei tessuti bersaglio (Fig. 3). Le molecole appartenenti a questa categoria farmacologica agiscono sui recettori attraverso fini meccanismi conformazionali, risultando in un'azione agonista nei tessuti dove i co-attivatori sono a concentrazione maggiore rispetto ai co-repressori, e in un'azione antagonista laddove i co-repressori sono a concentrazione più alta rispetto ai co-attivatori. Il progesterone rappresenta il mediatore endocrino finale che agisce sull'asse ipotalamo-ipofisario, innescando il picco di gonadotropine che conduce all'ovulazione. Il meccanismo dell'azione anticontraccettiva dell'UPA è dunque riconducibile al legame di questa molecola con il recettore del progesterone, fenomeno che ostacola l'azione del progesterone endogeno. L'UPA ritarda dunque la comparsa del picco di LH e può esercitare anche un effetto diretto sul follicolo dominante attraverso l'inibizione dei meccanismi ormonali regolati dal progesterone.

Il *counselling* ha un'importanza fondamentale per migliorare l'efficienza della contraccezione ormonale di emergenza. Migliorare la consapevolezza delle donne e prescrivere la CE può infatti determinare un'ulteriore riduzione del numero di gravidanze indesiderate, e quindi delle interruzioni volontarie di gravidanza. L'implementazione della CE è condizionata al fornire adeguate informazioni su questa pratica contraccettiva, alla semplificazione della sua prescrizione, alla selezione della pillola più efficace e ad assicurare alla donna l'accesso più rapido possibile. L'importanza di fornire informazioni adeguate sulla CE è legata al fatto che molte donne non la utilizzano per svariate ragioni, tra cui vanno annoverate la mancata percezione di essere a rischio di gravidanza, le problematiche a procurarsi gli anticoncezionali o a utilizzarli correttamente, l'ambivalenza nei confronti della gravidanza, la presenza di *partners* che preferiscono non utilizzare metodi contraccettivi e la possibilità di avere rapporti sessuali non pianificati. Per queste ragioni, le pazienti vanno adeguatamente informate del fatto che la finestra fertile (ossia il periodo nel loro ciclo mestruale in cui sono a più alto rischio di gravidanza) è molto difficile da predire, essendo ampiamente variabile anche nelle donne con cicli apparentemente regolari. Infatti, come dimostrato da Wilcox et al. (2000), oltre il 70% delle donne può avere i confini della propria finestra fertile prima del decimo giorno e oltre il diciassettesimo giorno dall'ultima mestruazione. Conseguentemente, non esiste giorno del ciclo mestruale in cui rapporti sessuali liberi non siano "potenzialmente" a rischio di gravidanza. Inoltre, le donne vanno informate del fatto che la probabilità di concepimento è maggiore in prossimità dell'ovulazione, fenomeno che tuttavia rimane di difficile identificazione.

Cos'è la contraccezione di emergenza?

È un metodo contraccettivo:

- Può solo prevenire la gravidanza e non terminare una gravidanza in corso.

È un metodo di *back-up*:

- Gli altri metodi contraccettivi vengono in genere messi in atto prima o durante il rapporto sessuale, mentre questo metodo può essere utilizzato solo DOPO un rapporto sessuale non protetto, come altre misure di prevenzione secondaria.

È un metodo di emergenza:

- DEVE essere messa in atto il più precocemente possibile per assicurarne la massima efficacia
- Non può avere utilizzo routinario, ma solo episodico.

WHO-Emergency Contraception Fact Sheet n°244, revised Oct 2005; SIC-SMIC Position paper sulla contraccezione d'emergenza per via orale, giugno 2011; Emergency Contraception Committee on Adolescence, Pediatrics 2005;116:1026-1035; SOGC Canadian Contraception Consensus, J Obstet Gynaecol Can 2004;26(2):143-56; FFPRHC Clinical Guidance on Emergency contraception August 2011; ACOG Recommendations on Emergency Contraception. Am Fam Phys 2010(82):1278



Fig. 4 - *Counseling*: le informazioni minime da dare alle donne.

Occorre peraltro ricordare come il desiderio sessuale (e di conseguenza la probabilità di rapporti sessuali) risulti maggiore durante la finestra fertile, in particolare nel periodo immediatamente precedente all'ovulazione. D'altra parte, è necessario che le donne siano informate che lo sperma acquisisce la capacità di fecondare l'oocita dopo essere penetrato nel tratto genitale femminile, dove è in grado di permanere e mantenere tale capacità di fecondare, per un periodo massimo di cinque giorni. Un'importanza fondamentale nell'ambito del *counseling* è rivestita dalle informazioni che la donna deve possedere circa le caratteristiche e il significato della CE. In particolare, deve essere chiaro che la CE può solamente prevenire la gravidanza, ma non interromperne una in corso (Fig. 4). A differenza di altri metodi contraccettivi che già si utilizzano prima o durante il rapporto sessuale, la CE può essere utilizzata solamente come metodo di *back-up*, ossia dopo un rapporto sessuale non protetto. Occorre inoltre ricordare alla donna che si tratta di una pratica di emergenza da utilizzare in maniera tempestiva per massimizzarne l'efficacia, e che non può pertanto essere considerata una contraccezione di utilizzo routinario, ma solo episodico. In questo senso, la donna deve essere il più possibile consapevole delle caratteristiche della CE per ritardarne il meno possibile l'uso dopo un rapporto a rischio, minimizzando conseguentemente il rischio di una gravidanza indesiderata. Mentre il tradizionale levonorgestrel è caratterizzato da una finestra d'azione temporalmente limitata, l'UPA possiede una capacità di ritardare il picco di LH temporalmente più estesa. In ogni caso, è necessario che la CE venga prescritta il più tempestivamente possibile, per consentirne l'azione nel caso in cui l'ovulazione non sia ancora

avvenuta. Nel 2012, la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) e l'*International Consortium for Emergency Contraception* (ICEC) hanno formulato importanti linee guida nell'ambito della CE, sottolineando in primo luogo come il meccanismo primario di questa pratica sia basato appunto sull'inibizione dell'ovulazione (Fig. 5). Se assunto prima che inizi la salita dell'LH, il levonorgestrel può inibire la comparsa del picco stesso, impedendo l'ulteriore sviluppo e la maturazione del follicolo e/o il rilascio dell'oocita. A differenza del levonorgestrel, l'UPA è in grado di prevenire l'ovulazione sia prima che dopo la comparsa dell'inizio della salita dell'LH, ritardando la rottura del follicolo per almeno 5 giorni. Anche se quest'ultima caratteristica ha fatto sì che l'UPA sia tradizionalmente considerato come "la pillola dei 5 giorni dopo", è necessario sottolineare come anche per questa molecola l'assunzione debba avvenire il più precocemente possibile per assicurare una CE di efficacia ottimale. Né il levonorgestrel, né l'UPA sono in grado di prevenire l'impianto uterino dell'oocita fecondato. Al contrario, il meccanismo d'azione della CE può includere – oltre al ritardo nell'ovulazione – l'interferenza con la funzione del corpo luteo, l'ispessimento del muco cervicale (che blocca il passaggio degli spermatozoi) e alterazioni nei meccanismi di trasporto dell'oocita o dello sperma. È inoltre fondamentale ricordare come l'assunzione di levonorgestrel dopo l'impianto non abbia alcun effetto sulla gravidanza in corso e non aumenti il rischio di aborto; in maniera del tutto analoga, i dati preliminari ottenuti con UPA non hanno mostrato alcun effetto significativo sulle gravidanze in atto. Tuttavia, come documentato in un lavoro di Croxatto et al. (2004), l'azione d'inibizione



Fig. 5 - Linee guida FIGO ICEC sulla contraccezione di emergenza.

dell'ovulazione esercitata dal levonorgestrel è strettamente dipendente dal diametro follicolare, e si estrinseca solamente quando il follicolo dominante è compreso tra i 12 e i 17 mm di diametro (Fig. 6). Se dunque il levonorgestrel non è in grado di inibire l'ovulazione in presenza di un diametro follicolare superiore ai 17 mm, invece l'UPA presenta una capacità di ritardare significativamente la rottura del follicolo se somministrato già nella fase follicolare media (Stratton et al., 2000). In particolare, un dosaggio di UPA pari a 30 mg si è dimostrato in grado di ritardare in maniera consistente e sostenuta il picco di LH anche nei casi in cui l'LH stesso abbia già iniziato il proprio incremento, ossia in fase follicolare tardiva o periovulatoria. A questo proposito, in un lavoro di Brache et al. (2010), le donne analizzate sono state stratificate in base ai livelli di LH presenti a dimensioni follicolari di 18 mm. In seguito a trattamento con UPA, i risultati hanno non solo dimostrato un'inibizione pari al 100% della discesa follicolare nel gruppo con livelli di LH compatibili con il periodo antecedente la propria salita, ma anche un'inibizione nel 78.6% delle donne che presentava livelli di LH compatibili con un inizio di salita che non era però ancora al picco (Fig. 7). Nel loro insieme, questi dati indicano come l'UPA sia in grado di esercitare un'azione di blocco o di ritardo dell'ovulazione anche quando il levonorgestrel non è più in grado di farlo, mantenendo la propria efficacia fino al periodo periovulatorio, ossia a follicolo dominante di circa 18 mm di diametro e per livelli di LH che hanno già iniziato a salire, fenomeno che potrebbe spiegare la sostenuta efficacia contraccettiva di questa molecola

(fino a 120 h) (Cagnacci, 2011) (Fig. 8). Nel prescrivere una CE, occorre fare ovviamente affidamento alla molecola più efficace nel ritardare la finestra fertile della donna, impedendo per alcuni giorni l'ovulazione. Quindi, l'efficacia dell'intervento è tanto maggiore quanto superiore è la capacità di interferire con il picco di LH, che si traduce – dal punto di vista clinico – in una corrispondente maggiore riduzione del rischio di gravidanze indesiderate. Sono fondamentali in questo senso i risultati dello studio condotto da Glasier et al. (2010) che ha confrontato l'efficacia di levonorgestrel e UPA rispetto al tempo di assunzione dal rapporto sessuale non protetto (popolazione valutabile per efficacia). I risultati hanno dimostrato come il tasso di gravidanze nel gruppo UPA fosse inferiore rispetto al gruppo levonorgestrel indipendentemente dai tempi di assunzione (entro 24 h, 72 h, o 120 h dal rapporto non protetto). In particolare, l'UPA ha pressoché dimezzato il rischio di gravidanza rispetto al levonorgestrel nelle donne che avevano assunto la CE entro 72 o 120 h dal rapporto non protetto. Nei casi in cui l'assunzione di UPA abbia avuto luogo entro 24 h dal rapporto non protetto, il rischio di gravidanza è risultato diminuito di due terzi rispetto al levonorgestrel. È interessante peraltro osservare come, a fronte di una maggiore efficacia dell'UPA, il profilo di sicurezza e tollerabilità di questa molecola sia risultato del tutto sovrapponibile a quello del levonorgestrel. Da un punto di vista clinico, questi dati sottolineano come l'utilizzo di UPA consenta una significativa riduzione del numero di gravidanze indesiderate rispetto al levonorgestrel, sia se assunto entro 24 h da un rapporto non

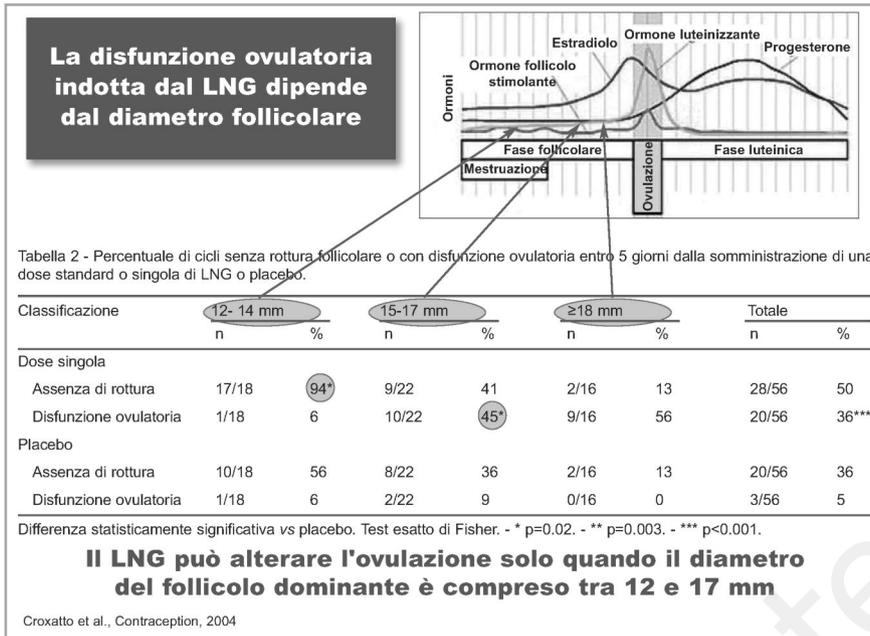


Fig. 6 - La disfunzione ovulatoria indotta dal LNG dipende dal diametro follicolare.

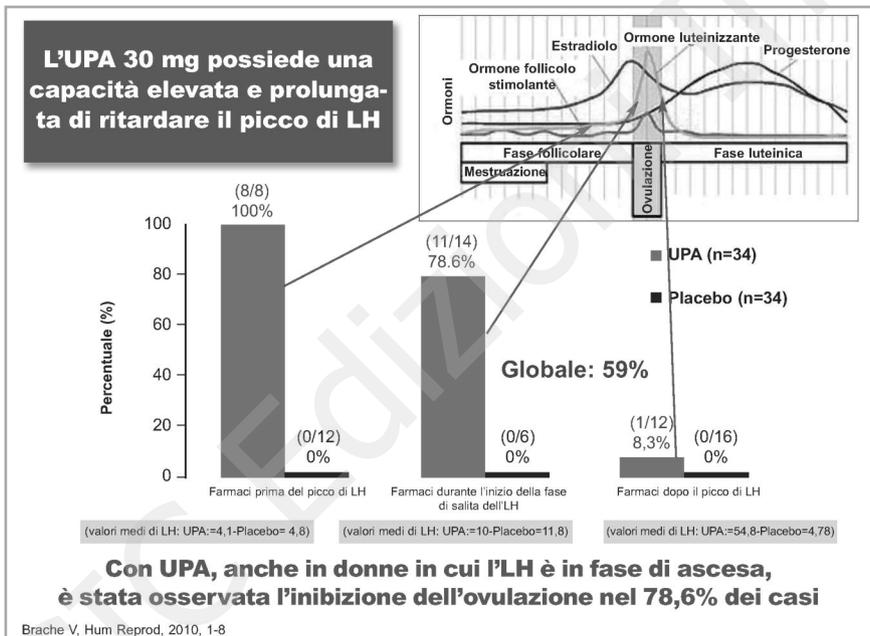


Fig. 7 - L'UPA 30 mg possiede una capacità elevata e prolungata di ritardare il picco di LH.

protetto (da 25 su mille a 9 su mille) (Fig. 9) che entro 72 h (da 22 su mille a 14 su mille). Il fatto che un maggior numero di gravidanze non desiderate possa essere prevenuto con una CE più efficace ha un rilevante impatto pratico, come ben esemplificato dai dati italiani. Se si considera come, nel 2011, sia stato venduto nel nostro Paese un totale di 354.506 confezioni di levonorgestrel, (da una ricerca di mercato condotta da BVA in Italia si è osservato che l'86% delle

donne ha assunto la CE entro 24 h dal rapporto non protetto, ed il restante 16% l'ha assunta dopo le 24 h), è possibile stimare come l'utilizzo dell'UPA in luogo del levonorgestrel avrebbe potuto evitare altre 5.247 gravidanze indesiderate (Fig. 10).

In conclusione, le donne tuttora sperimentano oggettive difficoltà nell'utilizzo quotidiano dei contraccettivi, tanto da rendere alcuni errori e interruzioni di utilizzo prevedibili, e rendendo necessario, in talune

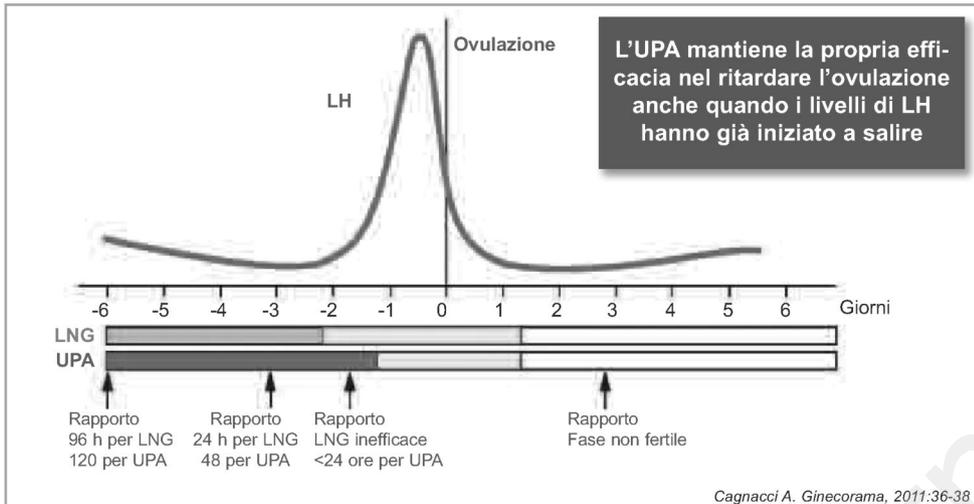


Fig. 8 - EllaOne® è in grado di interferire con l'ovulazione anche quando il levonorgestrel non può più farlo.

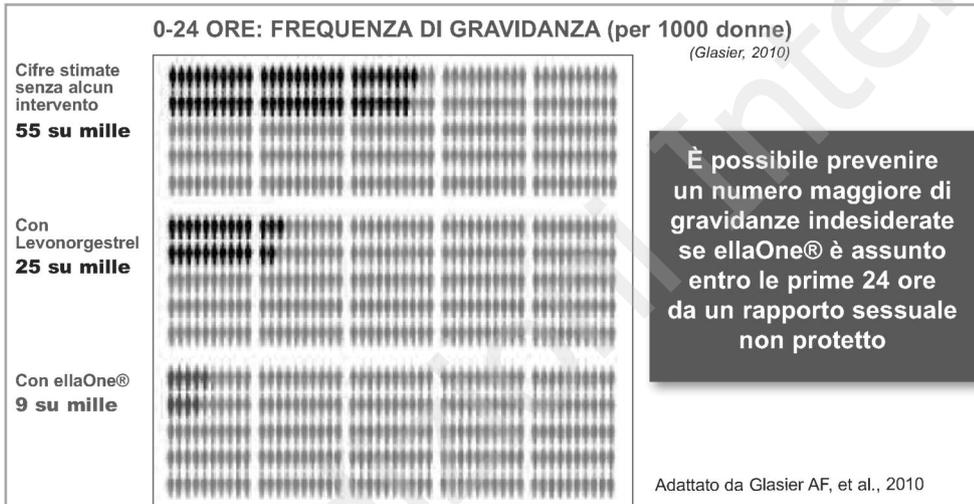


Fig. 9 - Qual è il vantaggio che è possibile prefigurare alla luce dei risultati degli studi clinici?

L'esempio italiano

Dal momento che in Italia sono state vendute (nel 2011) 354.506 confezioni di levonorgestrel, alla luce dei risultati dei trials clinici è possibile stimare quante gravidanze non desiderate avrebbero potuto essere evitate

Entro le prime 24 ore:	Gravidanze indesiderate attese con LNG = 7.622 Gravidanze indesiderate attese con UPA = 2.744
Da 25 a 72 ore:	Gravidanze indesiderate attese con LNG = 1.014 Gravidanze indesiderate attese con UPA = 646

Se fosse stato possibile sostituire LNG con UPA sarebbero state evitate ben altre 5.247 gravidanze indesiderate

Fig. 10 - È possibile prevenire un numero maggiore di gravidanze indesiderate con la contraccezione di emergenza più efficace: significato in termini pratici.

occasioni, il ricorso alla CE. Poiché la mancata percezione del rischio di gravidanza è un fenomeno molto comune, l'utilizzo della CE può rappresentare un'opportunità per approfondire questa problematica nelle donne responsabili. Rispetto al levonorgestrel, l'UPA possiede un'efficacia superiore nel ritardare l'ovulazione se assunto dopo 24 h da un rapporto sessuale non

protetto. Nel loro insieme, questi dati sottolineano l'importanza di riconsiderare le nostre abitudini prescrittive, al fine di somministrare la metodica di CE più efficace a prevenire la gravidanza indesiderata e nel contempo di svolgere un ruolo educativo cardinale per la crescita delle donne sul versante della consapevolezza riproduttiva e sessuale.

Bibliografia essenziale

- Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; CO-CON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. *Hum Reprod* 2003;18(5):994-9.
- Batista MC, Cartledge TP, Zellmer AW, Nieman LK, Merriam GR, Loriaux DL. Evidence for a critical role of progesterone in the regulation of the midcycle gonadotropin surge and ovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(3):565-70.
- Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, Gainer E, Croxatto HB. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010;25(9):2256-63.
- Bracher M, Santow G. Premature discontinuation of contraception in Australia. *Fam Plann Perspect* 1992;24(2):58-65.
- Cagnacci A, Ferrari S, Palma F. Contraccezione d'emergenza e interruzione volontaria di gravidanza. *Ginecorama* 2011;32(4):36-8.
- Carbone MM, Zizolfi B, Scognamiglio M, Sosa Fernandez L, Di Spizio Sardo A, Guida M, Nappi C. Contraccezione ormonale: formulazioni, somministrazione, compliance. *Rivista di Ginecologia Consultoriale*. Vol XXI, n.1-2 Gennaio-Giugno 2009; pag: 1-5.
- Croxatto HB, Brache V, Pavez M, Cochon L, Forcelledo ML, Alvarez F, Massai R, Faundes A, Salvatierra AM. Pituitary-ovarian function following the standard levonorgestrel emergency contraceptive dose or a single 0.75-mg dose given on the days preceding ovulation. *Contraception* 2004;70(6):442-50.
- Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, Logan SJ, Casale W, Van Horn J, Sogor L, Blithe DL, Scherrer B, Mathe H, Jaspert A, Ulmann A, Gainer E. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9714):555-62.
- Kost K, Singh S, Vaughan B, Trussell J, Bankole A. Estimates of contraceptive failure from the 2002 National Survey of Family Growth. *Contraception* 2008;77(1):10-21.
- Martinez AM, Thomas MA. Ulipristal acetate as an emergency contraceptive agent. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(13):1937-42.
- Moreau C, Bouyer J, Goulard H, Bajos N. The remaining barriers to the use of emergency contraception: perception of pregnancy risk by women undergoing induced abortions. *Contraception* 2005;71(3):202-7.
- Moreau C, Trussell J, Michelot F, Bajos N. The effect of access to emergency contraceptive pills on women's use of highly effective contraceptives: results from a French national cohort study. *Am J Public Health* 2009;99(3):441-2.
- Moreau C, Trussell J, Rodriguez G, Bajos N, Bouyer J. Contraceptive failure rates in France: results from a population-based survey. *Hum Reprod* 2007;22(9):2422-7.
- Nallasamy S, Kim J, Sitruk-Ware R, Bagchi M, Bagchi I. Ulipristal blocks ovulation by inhibiting progesterone receptor-dependent pathways intrinsic to the ovary. *Reprod Sci* 2013;20(4):371-81.
- 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 antiprogesterin, inhibits folliculogenesis and endometrial differentiation in normally cycling women. *Hum Reprod* 2000;15(5):1092-9.
- Wilcox AJ, Dunson D, Baird DD. The timing of the "fertile window" in the menstrual cycle: day specific estimates from a prospective study. *BMJ* 2000;321(7271):1259-62.