

LARC ED ENDOMETRIOSI: RAGIONI DELLA SCELTA

Giovanni Grandi, Lia Feliciello

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Materno-Infantili e dell'Adulto

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Evidenze dell'utilizzo dei LARC nel trattamento dell'endometriosi

I LARCs (*long-acting reversible contraceptives*) a oggi disponibili in Italia sono composti dalle IUD al rame (a T, a U rovesciata o a sfera), dai sistemi intrauterini a rilascio di levonorgestrel a diversi dosaggi (LNG-IUS 13.5 mg, 19.5 mg e 52 mg) e dagli impianti sottocutanei a rilascio di etonogestrel.

L'endometriosi è una malattia benigna, cronica, molto sensibile agli ormoni. È una malattia che richiede una terapia a lungo termine che abbia un'efficacia clinica (in particolare il controllo del dolore e la prevenzione di recidiva della malattia) e allo stesso tempo un'adeguata tollerabilità. Molto spesso l'endometriosi si associa con una patologia miometriale causa di forte dismenorrea e dispareunia che è l'adenomiosi (endometriosi interna). La scelta della terapia più appropriata si basa su molteplici fattori fra cui l'età, l'intensità del dolore, la preferenza della paziente, la gravità della malattia, le comorbidità e l'incidenza degli effetti collaterali.

Durante gli anni riproduttivi, le donne con endometriosi possono contemporaneamente richiedere un **metodo contraccettivo efficace** per evitare gravidanze indesiderate e per curare la loro malattia. Fra le terapie tradizionali di prima linea, i contraccettivi ormonali combinati (sommministrati per via orale o come cerotto transdermico o anello vaginale) e i contraccettivi con solo progestinico (sommministrati per via orale o come iniezione deposito, impianto o attraverso il sistema intrauterino LNG-IUS) consentono alla maggior parte delle donne con endometriosi un trattamento a basso costo, un miglioramento soddisfacente della sintomatologia algica e una buona tollerabilità. Bisogna tuttavia ricordare che l'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale nelle donne con l'endometriosi è *off-label* (Becker et al, 2022).

Il trattamento dell'endometriosi con i **LARC** è proponibile quindi solo con metodi ormonali (non al rame) e ad alto dosaggio (locale, ancor meglio quando ovariotatico): ad oggi, quindi, mediante l'utilizzo di LNG-IUS ad alto dosaggio (52 mg) o con l'impianto sottocutaneo.

In questo contesto di malattia, di cruciale importanza diventa **l'adeguata compliance della paziente al trattamento**, al fine di evitare ripetute procedure chirurgiche durante l'età fertile; ed è proprio per questa ragione che i LARC dovrebbero essere preferiti agli altri contraccettivi reversibili a breve durata d'azione (pillole combinate o con solo progestinico, anelli vaginali e patch) (Grandi et al, 2019). Vediamo cosa è stato pubblicato nella letteratura riguardo ai LARC nel trattamento dell'endometriosi.

LNG-IUS 52 mg

Il sistema intrauterino ad alto dosaggio è il contraccettivo ormonale in assoluto

più studiato in letteratura per il trattamento dell'endometriosi e dell'adenomiosi. Vercellini e collaboratori hanno eseguito uno studio randomizzato controllato aperto in parallelo che confronta l'inserimento immediato di LNG-IUS o l'attesa in donne multipare con moderata o grave dismenorrea, che hanno eseguito come prima linea un intervento di laparoscopia per endometriosi sintomatica. La dismenorrea moderata o grave si è ripresentata nel 10% delle donne nel gruppo LNG-IUS e nel 45% nel gruppo di attesa. Gli Autori hanno dimostrato che **l'inserimento di LNG-IUS nel postoperatorio ha impedito il ripetersi di dismenorrea moderata o grave** in una donna su tre a 48 settimane dopo l'intervento. Due terzi delle donne con LNG-IUS e il 50% di quelle nel gruppo d'attesa ha dichiarato un elevato grado di soddisfazione del trattamento (Vercellini et al, 2003).

In uno studio randomizzato controllato, Tanmahasamut e collaboratori hanno studiato 55 donne con dismenorrea grave e moderata, correlata all'endometriosi, sottoposte a intervento di chirurgia laparoscopica conservativa. Dopo l'intervento chirurgico sono state randomizzate in due gruppi di trattamento: uno con LNG-IUS (n=28) o uno con condotta di attesa (n=27). **Dopo 48 settimane di trattamento, il gruppo LNG-IUS aveva dismenorrea e dolore pelvico non relato al ciclo mestruale significativamente inferiori.** Inoltre, lo stesso gruppo aveva maggiore riduzione dei punteggi VAS di dismenorrea e dolore pelvico, ma una riduzione comparabile del punteggio VAS per quanto riguarda la dispareunia rispetto al gruppo di controllo. Il punteggio del Form-36 è migliorato nel gruppo LNG-IUS, ma non è cambiato nel gruppo di controllo (Tanmahasamut et al, 2012).

Chen e collaboratori hanno randomizzato 80 donne, che erano state sottoposte a intervento di cistectomia laparoscopica per endometriomi, a cui erano seguite 24 settimane di trattamento con agonisti del GnRH, in due gruppi: LNG-IUS (n=40) o nessun trattamento (n=40). Non è stata riscontrata differenza fra i gruppi nel tasso di ricorrenza di endometrioma a 120 settimane (25% nel gruppo LNG-IUS vs 37.5% nel gruppo di controllo). **Il tasso di ricorrenza di dismenorrea invece è risultato significativamente inferiore nel gruppo LNG-IUS.** Dopo 120 settimane di follow-up, il gruppo LNG-IUS ha mostrato una maggiore riduzione del dolore pelvico non ciclico e della dismenorrea, valutata dal punteggio VAS, rispetto a gruppo di controllo. Il gruppo LNG-IUS ha avuto una significativa minor ricorrenza di casi che hanno richiesto ulteriori interventi chirurgici o ulteriori altri trattamenti medici rispetto al gruppo di controllo (Chen et al, 2017).

Petta e collaboratori hanno randomizzato 82 donne con endometriosi, dismenorrea e/o dolore pelvico cronico in due gruppi di trattamento: uno con l'LNG-IUS (n=39) e l'altro con l'analogo del GnRH (leuprorelina intramuscolare 3.75 mg ogni 28 giorni) (n=43). **Il dolore pelvico cronico è diminuito significativamente durante le 24 settimane di terapia con entrambi i trattamenti senza differenza significativa tra i due gruppi.** In entrambi i gruppi di trattamento, il punteggio del dolore secondo la scala VAS è migliorato in maniera significativamente più rapida nelle donne con endometriosi di stadio III e IV rispetto a quelle con stadio I e II della malattia. Le donne del gruppo con LNG-IUS hanno avuto un tasso di sanguinamento più elevato rispetto al gruppo con gli analo-

ghi del GnRH in tutto il periodo di trattamento, in particolare il 34% del primo e 71% del secondo gruppo non hanno avuto sanguinamenti durante il primo mese di trattamento, il 70% e 98%, rispettivamente, non ha riportato sanguinamento durante il sesto mese. Nessuna differenza è stata osservata tra i gruppi per quanto riguarda il miglioramento della qualità di vita (Petta et al, 2005).

Quaranta donne con endometriosi grave (con score dell'*American Fertility Society* >40) e dolore pelvico cronico legato all'endometriosi sono state arruolate all'interno di uno studio randomizzato controllato divise in due gruppi, uno sottoposto a trattamento con il LNG-IUS (n=20) e uno con Goserelin 3.6 mg ogni 28 giorni (n=20) per 48 settimane (Bayoglu Tekin et al, 2011). **Le donne del gruppo LNG-IUS hanno registrato una diminuzione del punteggio di gravità dell'endometriosi totale (TESP) al primo, terzo e sesto mese di follow-up**, mentre a 48 settimane i punteggi TESP sono aumentati a valori simili a quelli precedenti al trattamento. I punteggi VAS e TESP invece sono diminuiti significativamente a 48 settimane nel gruppo dell'analogo del GnRH, ma non è stato rilevato alcun cambiamento significativo durante il follow-up nel gruppo LNG-IUS.

In uno studio di Taneja e collaboratori a un gruppo di donne con endometriosi trattata per via laparoscopica è stato proposto nel post operatorio danazolo 600 mg una volta al giorno (n=50) o l'inserimento di LNG-IUS (n=50) (inserito nell'immediato post operatorio) per alleviare il dolore. Il LNG-IUS è risultato significativamente più efficace del danazolo nell'alleviare il dolore (65.2% contro 38.0%; p < 0,05). Tra gli utilizzatori di LNG-IUS anche il tasso di recidiva della malattia è risultato essere significativamente inferiore rispetto a quello delle donne trattate con danazolo (Taneja et al, 2017).

Non disponiamo di alcuno studio che sia andato a valutare il possibile trattamento di donne con endometriosi e adenomiosi sintomatica con i più nuovi sistemi intrauterini a più basso dosaggio di LNG (13.5 mg e 19.5 mg) (Grandi et al, 2018).

Impianto sottocutaneo

Meno studi sono stati pubblicati con l'utilizzo dell'impianto sottocutaneo nelle pazienti con endometriosi ed adenomiosi sintomatica. Walch e collaboratori hanno effettuato uno studio prospettico randomizzato controllato di 41 donne con diagnosi istologica di endometriosi associata a dismenorrea, dolore pelvico intermestruale e dispareunia, trattate con un impianto sottocutaneo a rilascio di ETN (n = 21) rispetto a DMPA in una singola dose da 150 mg ogni 12 settimane (n = 20). **Entrambi i trattamenti hanno ridotto l'intensità del dolore a 48 settimane.** A 24 settimane, la diminuzione media del dolore è stata del 68% nel gruppo con impianto e del 53% nel gruppo con DMPA. Gli effetti collaterali e il grado complessivo di soddisfazione erano simili per entrambe le opzioni di trattamento (Walch et al, 2009).

Un piccolo studio italiano ha arruolato 25 donne con endometrioma ovarico che hanno soddisfatto i criteri di inclusione/esclusione e sono state trattate con impianto sottocutaneo (Sansone et al, 2018). Due donne sono state escluse dallo studio, perché hanno richiesto la rimozione dell'impianto prima del sesto mese a causa di sanguinamento irregolare. In queste donne si è osservato un miglioramento della qualità della vita e della vita sessuale. Dopo 6 e 12 mesi, i dia-
me-

tri medi degli endometriomi non erano significativamente modificati rispetto alle scansioni ecografiche basali (26.19 ± 2.64 mm (baseline) vs 26.07 ± 0.88 mm (T1) vs 26.05 ± 0.87 mm (T2)).

I dati ottenuti con l'impianto sottocutaneo nelle pazienti con adenomiosi sono ancora molto preliminari, più che altro aneddotici e basati su pochi casi (Nie et al, 2021; Niu et al, 2021).

Il possibile difetto dell'impianto sottocutaneo nel trattamento dell'endometriosi/adenomiosi è il profilo di sanguinamento che è abbastanza imprevedibile con questo sistema: nel 70% dei casi presenta amenorrea o sanguinamenti regolari, che sono pattern mestruali che piacciono in questa situazione; nel 30% dei casi presenta sanguinamenti più frequenti del solito difficilmente controllabili, che non vanno bene nella donna con queste patologie (Mansour et al, 2008).

Conclusioni

Fra tutti i contraccettivi ormonali nel trattamento dell'endometriosi quello più studiato è stato nettamente il LNG IUS 52 mg (più di 240 donne trattate). Tra i vantaggi del LNG-IUS 52 mg per il trattamento dell'endometriosi abbiamo sicuramente la lunga durata d'azione, la facilità di rimozione se mal tollerato, il basso costo cumulativo e la bassa dose sistemica di LNG (evita il primo passaggio epatico) in associazione ad un'elevata dose intrauterina locale. Gli svantaggi invece consistono nell'eventuale irregolarità mestruale, soprattutto nei primi mesi dopo il posizionamento, nel rischio di espulsione spontanea (5%) e nella non completa inibizione dell'ovulazione. L'unico RCT che ha valutato il tasso di recidiva dell'endometrioma durante trattamento con LNG-IUS 52 mg rispetto al placebo non ha trovato un effetto protettivo del LNG-IUS e, per questo motivo, l'uso di quest'ultimo dovrebbe essere limitato alle donne con endometriosi infiltrante profonda isolata e sintomatica e/o adenomiosi. Si tenga presente che il LNG-IUS 52 mg, se inibisce l'ovulazione, lo fa solo nei primi mesi di assunzione: ciò non avviene proprio con i sistemi a più basso dosaggio (13.5 mg e 19.5 mg) (Grandi et al, 2018).

D'altra parte, la LNG-IUS 52 mg ha dimostrato alta efficacia sulla dismenorrea, sulla riduzione del dolore pelvico non ciclico, sulla dispareunia e naturalmente anche in termini di miglioramento della qualità di vita.

Meno dati sono stati invece pubblicati per il trattamento di questa patologia con l'impianto sottocutaneo, anche se tutti gli studi fino ad ora pubblicati riportano risultati molto promettenti.

Si è segnalato la presenza di donne resistenti ai trattamenti progestinici, per la resistenza al progesterone insita nella malattia stessa. Le cause della resistenza al progesterone nelle donne refrattarie al trattamento sono l'espressione dei diversi recettori nucleari per estrogeni e progesterone, sia attivatori che inibitori (Grandi et al, 2016); poiché non ci sono biomarcatori predittivi della resistenza al progesterone, il monitoraggio della risposta alla malattia deve essere dinamico e mirato alla scelta, se necessario, di opzioni alternative sia mediche che chirurgiche.

Il trattamento dell'endometriosi dev'essere quindi dinamico e la sua gestione a lungo termine rientra nel capitolo più complesso della corretta personalizzazione delle terapie ormonali in endocrinologia ginecologica: «A ciascuna la sua».

Bibliografia

- Becker CM et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022 Feb 26; 2022(2):hoac009
- Grandi G et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):61-70
- Vercellini P et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2003;80:305-309
- Tanmahasamut P et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119:519-526
- Chen YJ et al. Postoperative maintenance levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometrioma recurrence: a randomized controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:582.e1-582.e9
- Petta CA et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:1993-1998
- Bayoglu Tekin Y et al. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril*. 2011;95:492-496
- Taneja A et al. Evaluating the efficacy of levonorgestrel intrauterine system and danazol for relief of postoperative pain in endometriosis. *J Clin Diagn Res*. 2017;11:QC10-QC12
- Grandi G et al. Levonorgestrel-releasing intra-uterine systems as female contraceptives. *Exp Opin Pharmacother*. 2018;19(7):677-686
- Walch K et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis – a pilot study. *Contraception*. 2009;79:29-34
- Sansone A et al. Effects of etonogestrel implant on quality of life, sexual function, and pelvic pain in women suffering from endometriosis: results from a multicenter, prospective, observational study. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298:731-736
- Nie L et al. A clinical observational study on the efficacy of subcutaneous etonogestrel implants for adenomyosis in 20 patients. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(8):735-739
- Niu X et al. Effects of Etonogestrel implants on pelvic pain and menstrual flow in women suffering from adenomyosis or endometriosis: Results from a prospective, observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24597
- Mansour D et al. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008; 13 Suppl 1:13-28
- Grandi G et al. Inflammation influences steroid hormone receptors targeted by progestins in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2016;117:30-38

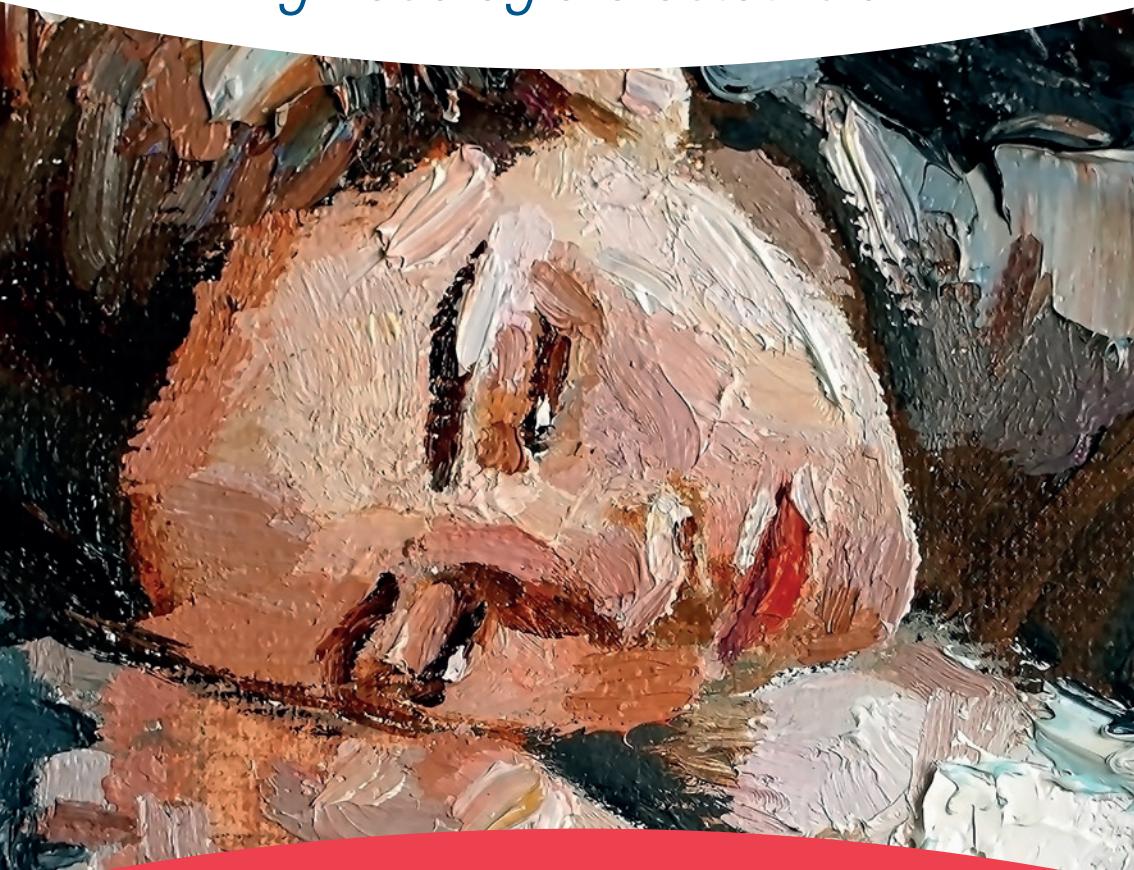


**Fondazione
Alessandra Graziottin** onlus
PER LA CURA DEL DOLORE NELLA DONNA

www.fondazionegraziottin.org

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBILITÀ

in ginecologia e ostetricia



MILANO 23 Novembre 2022

ATTI E APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

08:00-08:30	Registrazione dei partecipanti
08:30-09:00	Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-11:00	Letture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte
	Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)
09:00-09:25	Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? Sabrina Rita Giglio (Cagliari)
09:25-09:50	Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna Annamaria Colao (Napoli)
09:50-10:15	Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura Alessandra Graziottin (Milano)
10:15-10:40	Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore Vincenzo Stanghellini (Bologna)
10:40-11:00	Discussione
11:00-11:15	Coffee Break
11:15-13:40	Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura
	· PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbilità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022
	Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)
11:15-11:30	Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? Alessandra Graziottin (Milano)
11:30-11:45	Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? Angela Cuccarollo (Verona)
11:45-12:00	Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità Elisa Maseroli (Firenze)
12:00-12:15	Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità Silvia Baggio (Verona)
	· SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura
	Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna)
12:15-12:30	Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente Metella Dei (Firenze)
12:30-12:45	Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta Annamaria Paoletti (Cagliari)
12:45-13:00	LARC ed endometriosi: ragioni della scelta Giovanni Grandi (Modena)
13:00-13:25	Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo Marcello Ceccaroni (Verona)
13:25-13:40	Discussione

13:40-14:30	Lunch
14:30-15:30	Sessione - Dolore pelvico e comorbilità Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari)
14:30-14:55	Lettura - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano)
14:55-15:00	Discussione
15:00-15:25	Lettura - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo Stefano Uccella (Verona)
15:25-15:30	Discussione
15:30-17:30	Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo)
15:30-15:45	Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano)
15:45-16:00	Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto Claudio Crescini (Bergamo)
16:00-16:15	Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto Alessandra Graziottin (Milano)
16:15-16:30	Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere Cecilia C.
16:30-16:45	Depressione e dolore dopo il parto Roberta Anniverno (Milano)
16:45-17:00	Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore Fabiana Giordano (Napoli)
17:00-17:15	Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio Dania Gambini (Milano)
17:15-17:30	Discussione
17:30-18:40	Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli)
17:30-17:55	Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche Andrea Giusti (Genova)
17:55-18:10	Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni Dania Gambini (Milano)
18:10-18:25	Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospermifene Novella Russo (Roma)
18:25-18:40	Discussione
18:40-19:00	Conclusioni e compilazione questionario ECM

I N D I C E

Prefazione	Pag. 06
Ringraziamenti	Pag. 09
Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA?	Pag. 10
Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna	Pag. 14
Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura	Pag. 18
Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore	Pag. 23
Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche?	Pag. 28
Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali?	Pag. 38
Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità	Pag. 49
Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità	Pag. 57
Contracezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente	Pag. 68
Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta	Pag. 69
LARC ed endometriosi: ragioni della scelta	Pag. 75
Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo	Pag. 80
Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo	Pag. 85
Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza	Pag. 89
Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto	Pag. 95

Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto	<i>Pag. 100</i>
Depressione e dolore dopo il parto	<i>Pag. 110</i>
Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore	<i>Pag. 115</i>
Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio	<i>Pag. 117</i>
Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche	<i>Pag. 120</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni	<i>Pag. 126</i>
Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene	<i>Pag. 131</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata	<i>Pag. 139</i>
Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore	<i>Pag. 148</i>
Estetrolo e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale	<i>Pag. 155</i>
Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche	<i>Pag. 161</i>