



AZIENDA U.S.L.
CITTA' DI BOLOGNA

Presidio Ospedaliero Bellaria Maggiore
MATERNITÀ c/o Villa Erbosa
Dipartimento Materno-Infantile
U.O. di Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Dott. Corrado Melega

Tel. 051/4164942 - fax 051/4164949

CONTRACCEZIONE

A cura di: Corrado Melega, Gioia Villa

CONTRACCETTIVI ORALI

Generalità

Considerando:

- a) evidenze dirette o teoriche basate su modelli animali e sull'uomo
- b) evidenze basate sugli effetti del metodo contraccettivo in donne sane
- c) evidenze basate su studi diretti ed osservandoli sugli effetti dei contraccettivi in donne con patologie

la OMS ha individuato quattro categorie nelle quali può essere compresa l'eligibilità all'utilizzo dei contraccettivi orali:

- 1) assenza di restrizioni
- 2) i vantaggi sono superiori ai rischi teorici o reali
- 3) i rischi teorici o reali superano i vantaggi
- 4) i rischi sono inaccettabili.

La modificazione qualitativa e quantitativa dei contraccettivi orali ha consentito di variare nel corso del tempo l'inserimento delle varie patologie nelle quattro categorie.

Si è giunti ad usare un solo estrogeno (l'etinilestradiolo) con una progressiva riduzione del dosaggio: di fatto attualmente le associazioni con dosaggio superiore ai 30µg vengono prescritte solo in casi molto particolari (intercezione post-coitale, durante l'uso di farmaci induttori di enzimi epatici, in caso di terapia di attacco delle menometrorragie funzionali e per il trattamento dell'acne o del iperandrogenismo lieve). La riduzione del dosaggio può comportare un aumento, almeno inizialmente, dei sanguinamenti intermestruali, ma non incide

nell'efficacia contraccettiva e sull'effetto protettivo che gli estroprogestinici hanno nei riguardi del cancro endometriale ed ovarico.

Una maggior possibilità di scelta riguarda invece il tipo di progestinico. Pur avendo tutti un'azione progestativa comparabile, vari sono i loro effetti sul metabolismo e sugli altri organi bersaglio.

L'evoluzione qualitativa della componente progestinica della pillola viene tradizionalmente ripartita in tre momenti o "generazioni":

- 1) la prima generazione rappresentata essenzialmente da noretisterone, noretindrel e linestrenolo;
- 2) la seconda generazione rappresentata soprattutto da Levonorgestrel (LNG), progestinico attualmente più usato al mondo;
- 3) la terza generazione rappresentata dai figli del LNG: desogestrel (DSG), gestodene (GSD) ed il norgestimate (NGS) - non commercializzato in Italia.

I progestinici di 3° generazione possiedono maggiore affinità di legame per i recettori del progesterone ed una minore affinità per quelli degli androgeni. Tutto ciò si traduce in una maggiore selettività di azione ed in una più elevata attività biologica, che fanno di essi i più potenti progestinici oggi in circolazione.

Fino al 1995 i criteri di scelta degli E/P erano improntati sull'uso del minimo dosaggio estrogenico efficace per il controllo del ciclo in combinazione con progestinici di basso impatto metabolico.

In considerazione di possibili complicanze vascolari arteriose per i progestinici di 2° generazione, si è passati ad usare in prevalenza quelli di 3° generazione.

Successivamente la comparsa di studi multicentrici che evidenziavano la possibilità di un incremento del rischio di TEV, ha riaperto la discussione e reso necessario un maggiore corpo di evidenza su queste controversie.

L'evoluzione della ricerca tende ora a sintetizzare molecole che riuniscano in sé le caratteristiche delle due famiglie di progestinici: i 19 nor derivati ad impronta androgenica adatti alla inibizione dell'ovulazione ed i C21 derivati, meno potenti, ma più fisiologici perché più vicini al Progesterone.

Due nuove molecole di prossima introduzione si prefiggono questo scopo: il Drenogest ed il Drospirenone.

Il primo possiede una elevata attività progestinica, una significativa proprietà antiandrogenica ed un'azione antigonadotropa moderata; non sposta il testosterone dal suo legame con la SHBG.

La dose di impiego nella contraccezione orale è di 2 mg/die associato a 30µg di EE. Tale formulazione estroprogestinica ha dimostrato finora un buon controllo del ciclo ed effetti benefici nella pelle e sui capelli.

Il Drospirenone è un derivato dello spirinolattone, possiede proprietà biochimiche e farmacodinamiche simili al progesterone; ha proprietà antimineralcorticoidi, antiandrogene e natriuretiche; ha un impatto metabolico trascurabile ed un profilo lipidico favorevole.

Viene usato in associazione contraccettiva alla dose di 3 mg + 30µg di EE.

LA SCELTA

Sulla base di quanto detto sono cambiati negli ultimi anni i criteri di scelta. È ancora molto vivace il dibattito sulle indicazioni e soprattutto sulle controindicazioni.

I CO offrono infatti numerosi vantaggi al di là dell'effetto contraccettivo, quali: controllo del ciclo, riduzione della dismenorrea e del sanguinamento mestruale, una riduzione del rischio di gravidanza ectopica, miglioramento dell'acne, una riduzione del 50% del rischio di carcinoma ovarico e del 67% di carcinoma endometriale (dopo 8 anni di utilizzo), oltre ad una riduzione dell'incidenza del carcinoma del colon-retto.

La diminuzione degli effetti collaterali conseguente alla riduzione dei dosaggi ed alla variazione di composizione associata agli effetti benefici non contraccettivi hanno allargato in misura significativa la possibilità di scelta, restringendo le controindicazioni.

a) patologia cardiovascolare.

In donne sane che non fumano o non hanno alcun fattore di rischio cardiovascolare non vi è nessun incremento nell'incidenza di ictus o di infarto del miocardio.

Nelle donne che fumano più di 10 sigarette il rischio relativo di infarto è superiore a 20. nelle donne ipertese il rischio relativo è pari a 10.

L'ipertensione, il fumo e la cefalea sono i fattori di rischio più importanti per ictus.

L'utilizzo dei CO comporta un rischio assoluto doppio rispetto ai controlli. L'effetto dei CO è più evidente in presenza di altri fattori di rischio. Anche in questo caso il fumo aumenta significativamente il rischio relativo.

b) trombosi venosa. L'uso di CO aumenta il rischio di malattia tromboembolica venosa. Nelle donne giovani, l'incidenza è estremamente bassa (0,4/10.000 donne/Anno); tale incidenza aumenta in presenza di alcune trombofilie congenite caratterizzate da deficit di inibitori della coagulazione (antitrombina III, proteina C, proteina S) e più recentemente da un'anormalità funzionale della proteina C associata alla mutazione del fattore V di Leiden o dalla resistenza alla proteina C attivata. Questi ultimi soggetti sono a particolare rischio trombotico durante l'assunzione di CO.

Con le metodiche usate gran parte dei casi non riesce ad essere diagnosticata e dal momento che il rischio di trombosi è molto basso, il valore predittivo è modesto, limitando così la nascita di un protocollo di screening.

c) non esistono dati certi sull'incidenza di tumore epatico o adenoma epatico nelle utilizzatrici di E/P. rimane comunque la controindicazione alla prescrizione in caso di malattie epatiche in fase attiva ed in caso di malattie cronicizzate.

d) flogosi intestinale. Nel morbo di Crohn la controindicazione è legata al fatto che nei casi di acuzie di coliti ulcerative, vi è un aumento di rischio di tromboembolismo.

e) diabete insulinodipendente. Non esistono attualmente controindicazioni nell'utilizzo di CO in donne diabetiche che non presentano complicanze cardiovascolari.

f) patologia mammaria. I risultati di molti studi indicano un 30-50% dell'incidenza di malattia fibrocistica. L'uso di estroprogestinici è costantemente associato ad un modesto aumento di rischio per il tumore della mammella (RR = 1,24) durante l'uso e nei 10 anni successivi. La durata d'uso, la dose ed il tipo di formulazione sembrano avere poca importanza.

g) fibromi uterini. Nessuna relazione tra l'uso di contraccettivi e lo sviluppo di fibromi uterini.

h) obesità. È uno dei fattori di rischio della tromboembolia venosa. La prescrizione di CO dovrebbe tener conto della presenza di altri fattori.

i) allattamento. I CO sono controindicati nelle prime 6 settimane di puerperio dato il maggiore rischio di sviluppare trombosi venosa profonda; dopo le prime 6 settimane l'uso di CO può diminuire la quantità del latte.

l) endometriosi. I CO contribuiscono a diminuire il dolore da endometriosi. Non sono efficaci dal punto di vista terapeutico. Sono consigliabili i preparati monofasici.

m) perimenopausa. Negli ultimi anni con l'introduzione dei nuovi CO a basse dosi e con progestinici di nuova generazione le donne possono assumere contraccettivi fino alla menopausa salvo la presenza di fattori di rischio cardiovascolare (fumo, ipertensione, obesità).

n) colelitiasi ed ittero colostatico. Una colelitiasi in atto o pregressa rappresenta una controindicazione relativa all'uso dei contraccettivi ormonali. Un'anamnesi positiva per ittero colostatico o prurito in gravidanza o un'anamnesi personale positiva per ittero colostatico rappresentano una controindicazione relativa.

o) patologia autoimmune.

1) LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Buyom nel 1996 ha proposta come linee guida per l'uso dei CO nel LES la valutazione:

- dello stadio della malattia: in fase inattiva o moderatamente attiva, ma stabile
- dell'assenza di storia di trombosi venosa o arteriosa
- dell'assenza di anticorpi antifosfolipidici.

Se presenti queste condizioni in pazienti non fumatrici e non ipertese è possibile l'uso di CO con bassi dosaggi di EE.

2) ERITEMA NODOSO. Si ritiene necessario sospendere l'uso di CO ove compaiano manifestazioni di eritema nodoso ed utilizzarli con cautela in soggetti che abbiano avuto eritemi nodosi non correlati all'uso di CO.

3) ARTRITE REUMATOIDE. Nessuna limitazione all'uso dei CO, che probabilmente hanno un ruolo protettivo.

p) epilessia. Vi sono evidenze cliniche che gli steroidi sessuali possano modificare l'eccitabilità neuronale (epilessia catameniale, modificazioni della malattia in gravidanza). Due ampi studi (Royal College 1974; Walnut Creek Contraceptive Drug study 1982) non hanno messo in evidenza alcun aumento dell'incidenza di malattia. Non vi sono pertanto controindicazioni all'uso di contraccettivi ormonali nei soggetti affetti da epilessia. Bisogna però sottolineare che l'uso dei preparati attuali a basso dosaggio potrebbe far insorgere il problema delle interazioni farmacologiche indotte dai farmaci antiepilettici, capaci di ridurre i livelli ematici degli steroidi, anche se l'effetto non riguarda tutti i farmaci.

A proposito di interazioni tra farmaci e contraccettivi orali esistono numerosi farmaci che possono alterare il meccanismo di azione dei CO attraverso quattro meccanismi.

Ridotto assorbimento: alterazione della liposolubilità, modificazioni del Ph, incremento della mobilità intestinale.

Induzione enzimatica: viene ridotta la biodisponibilità dei CO accelerandone il catabolismo (anticonvulsivanti, rifampicina).

Inibizione enzimatica: alcuni farmaci inibiscono determinati sistemi enzimatici coinvolti nelle sintesi di ATP, nelle reazioni di ossidoriduzione, nel trasporto cellulare attivo (benzodiazepine).

Modificazioni della biodisponibilità. Alcuni farmaci influenzano i livelli ematici di SHBG, CBG, TBG, alterando così le quote di steroidi liberi e biologicamente attivi.

NUOVE PROSPETTIVE

Negli ultimi tempi l'attenzione si è volta non solo alla ricerca del dosaggio minimo efficace, ma anche allo studio di nuovi metodi e nuove strategie che riuscissero ad aumentare la compliance dei prodotti orali; in questa ottica sono comparsi prodotti ormonali alternativi che per ora sono disponibili soprattutto sui mercati esteri.

CONTRACCETTIVI AD AZIONE PROLUNGATA

INIEZIONI DEPOSITO

Iniezione trimestrale (Depo-provera): medrossi-progesterone acetato 150 mg. da somministrare per via i.m.

L'effetto dura quattro mesi. Ha un'efficacia pari alla sterilizzazione; superiore alla pillola.

- inibisce il picco di LH
- ispessisce il muco cervicale
- rende atrofico l'endometrio.

Non inibisce completamente l'FSH, per cui esiste una crescita follicolare modesta, con tassi estrogenici simili a quelli della fase follicolare.

EFFETTI COLLATERALI

Non sono ancora chiaramente dimostrati effetti metabolici negativi su lipidi, glucidi e coagulazione. Una discreta percentuale di soggetti accusa perdite ematiche irregolari soprattutto i primi 3 mesi (circa il 30%). L'incremento ponderale varia da 1,5 e 4Kg. nel primo anno e può continuare successivamente. Sono state riportate con una certa frequenza crisi cefalalgiche e mutamenti di umore.

A causa della lentezza della metabolizzazione la ripresa dell'ovulazione può essere dilazionata anche di 1 anno.

Per quello che riguarda le controindicazioni di sovrappongono praticamente a quelle dei CO.

INIEZIONE BIMESTRALE

Noretisterone enantato (Noristerat) 200 mg. ogni due mesi. Efficacia ed effetti collaterali simili a quelli del DMAP, con minore incidenza di amenorrea e maggiore impatto nel profilo lipoproteico.

INIEZIONE MENSILE - LUNELLE

5 mg. di estradiolo + 25 mg. di MAP.

Iniezione il 5° giorno del ciclo da ripetere entro il 20°-30° giorno. Il preparato ha dimostrato buona compliance, una rapida ripresa dell'ovulazione. Gli effetti collaterali e metabolici sono simili a quelli dei CO.

IMPIANTI SOTTOCUTANEI - Norplan I

Capsule di silastic (non riassorbibile) cilindriche di 34 mm. contenenti 36 mg. di l.norgestrel che vengono impiantate nel tessuto sottocutaneo del braccio con disposizione radiale. Efficacia, rapida reversibilità, compliance elevata sono i vantaggi.

Cefalea, instabilità ponderale, mastodinia sono nell'ordine gli effetti collaterali più segnalati.

Le controindicazioni sono simili a quelle di CO; gli svantaggi sono sicuramente legati al controllo del ciclo, all'inserimento ed alla rimozione.

Norplan II - le 6 capsule sono state sostituite da 2 bastoncini solidi costituiti da una miscela di silastic e l-norgestrel (140 mg. di l-urgestiol) lunghi 4 cm.

Implanon

Bastoncini lunghi 4 cm. e larghi 2 mm. Contengono 68 mg. di 3-Ketodesogestrel in un supporto di etilene-vinile acetato da inserire sottopelle. Sono efficaci per circa 3 anni con indice di Pearl 0,0-0,2.

Gli effetti collaterali sono simili a quelli della pillola, ma tendono a scomparire presto.

DISPOSITIVI INTRAUTERINI A RILASCIO DI L-NORGESTREL

Questo tipo di IUD rilascia 20 mcg. di levonorgestrel prevalentemente a livello locale. Il meccanismo di azione pertanto mantiene quasi sempre l'ovulazione provocando una spiccata ipotrofia endometriale. L'efficacia è alta con indice di Pearl di 0,1. Da sottolineare al di là dell'azione contraccettiva, la possibilità di controllo delle menometrorragie.

ANELLI VAGINALI - Nuvaring.

Anello flessibile del diametro di 5 cm. che rilascia giornalmente 15 µg. di EE e 120 µg. di etonogestrel. Inserito in 5° giornata rimane in sede per 21 giorni. L'indice di Pearl è di 0,65. Sono in preparazione altri anelli vaginali con EE e levonorgestrel.

SISTEMI TRANSDERMICI

Si tratta, fino a questo momento, di un cerotto che rilascia giornalmente 20 µg. di estrogeno e 150 µg. di progestinico (norelgestromin). Si applica un cerotto la settimana per 3 settimane a partire dal 1° giorno del ciclo. L'indice di Pearl (almeno nei trial clinici) è sovrapponibile a quello dei CO, così come le altre caratteristiche, se si eccettua per l'incidenza di spotting lievemente superiore.

CONTRACCEZIONE POST-COITALE

L'efficacia della contraccezione post-coitale è difficile da quantificare. L'approccio più preciso è quello basato nel rapporto tra numero di gravidanze osservate ed il numero di gravidanze attese in assenza di trattamento. Numerose sono le variabili che incidono sulla precisione del metodo: il ricordo non esatto della data dell'ultima mestruazione, la variabilità dell'ovulazione, il fatto che il potenziale fertile varia per età, etnia, zone geografiche.

L'assunzione della cosiddetta "pillola del giorno dopo" viene prescritta entro 72 ore dal rapporto, ma l'efficacia è più elevata se assunta a breve intervallo di tempo dal rapporto a rischio. Il tasso di gravidanza passa dallo 0,5% se somministrata entro le prime 12 ore al 4,1% quando il trattamento inizia tra le 61 e le 72 ore. I metodi di contraccezione post-coitale sono:

- a) estrogeni coniugati o sintetici ad alte dosi, ormai non utilizzati per l'alta incidenza di effetti collaterali;
- b) Danazolo: poco usato perché presenta un'alta percentuale di fallimento (4,7-6%) ed ha potenziali effetti teratogeni in caso di fallimento;
- c) Estroprogestinici ad alte dosi: 100 mcg. Di EE + 0,5 mg. levonorgestrel induce somministrazioni a distanza di 12 ore (metodo di Yuzpe).

La percentuale di inefficacia varia tra lo 0,2 ed il 7,4% ed il metodo è in grado di prevenire il 75% delle gravidanze attese. La massima efficacia si raggiunge entro 24 ore dal rapporto e cala del 50% ogni 12 ore.

TRATTAMENTO CON PROGESTINICI:

- a) levonorgestrel 0,75 mg. in due somministrazioni a distanza di 12 ore l'una dall'altra. Dimostra una maggiore efficacia rispetto al metodo di Yuzpe con una percentuale di gravidanza pari all'1,1% rispetto al 3,2% ed una incidenza di effetti collaterali minore. Anche per questo metodo l'efficacia è maggiore entro le prime 24 ore e cala del 50% ogni 12 ore.
- b) mifepristone : antagonista del progesterone viene usato ad alte dosi (600 mg.) come abortivo. La dose di 10 mg. somministrata entro 72 ore dal rapporto è in grado di prevenire 85% delle gravidanze, dimostrando la stessa efficacia rispetto a dosi più alte.

Infine un ulteriore presidio post-coitale è rappresentato dall'inserimento degli IUD. Può essere applicato fino a 5 gg. Di distanza dal rapporto; è in grado di prevenire il 92,4% delle gravidanze. Tuttavia la indaginosità del metodo, la possibilità di effetti collaterali rende questo metodo poco praticato.