

NUOVI E FUTURI CONTRACCETTIVI ORMONALI

Carlo Bastianelli Manuela Farris

Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericultura
Università degli Studi di "La Sapienza"

Dall'introduzione della contraccezione nel 1960 ad oggi si stima che circa 100 milioni di donne abbiano fatto uso di contraccettivi ormonali. In Italia la diffusione della contraccezione ormonale (intesa praticamente solo come orale) è andata crescendo fino ad arrivare nel 2002 al 19,1%. Parallelamente a questa crescita nella diffusione dei contraccettivi ormonali si è osservata una riduzione nel tasso di abortività. Tuttavia vi è ancora un ampio margine di possibilità di intervento per ridurre ulteriormente il ricorso all'interruzione volontaria di gravidanza ed incrementare l'utilizzo di metodi contraccettivi efficaci.

Nell'ottica di poter fornire alle donne una più ampia scelta, per migliorare l'accettabilità e la compliance dei metodi ormonali, la ricerca in campo contraccettivo ha messo a punto una serie di strategie che prevedono la riduzione del dosaggio sia della componente estrogenica che di quella progestinica, l'utilizzo di nuove molecole progestiniche ed estrogeniche che abbiano migliori proprietà farmacocinetiche ed, ultimamente, lo sviluppo di nuove modalità di somministrazione.

Contraccettivi orali combinati

Per quanto riguarda i contraccettivi orali combinati (COC), la ricerca farmacologia ha portato ad una riduzione del dosaggio estrogenico dai 50 µg iniziali agli attuali 15µg, e alla sintesi di nuove molecole progestiniche dotate di minore attività androgenica e minori effetti collaterali. I nuovi progestinici sintetizzati, il Drospirenone (DRSP) e il Dienogest (DNG) hanno entrambi una attività antiandrogenica, maggiore nel caso del DNG, mentre il DRSP presenta anche un'attività antimineralcorticoide. Il DRSP infatti, a differenza degli altri progestinici utilizzati nei COC, tutti derivanti dal 19-nor-testosterone, è un derivato del 17- α -spironolattone, presentando proprietà farmacocinetiche molto simili al progesterone naturale. Il nuovo COC sintetizzato, contenente 30µg di Etinilestrediolo e 3mg di DRSP sarebbe indicato per coloro che presentano una tendenza alla ritenzione idrica con altri contraccettivi, migliorando così l'aderenza al metodo.

Il DNG è un derivato ibrido del 19-nortestosterone, con un gruppo cianometilico in posizione 17, che presenta una farmacocinetica simile sia ai progestinici C-21 che ai derivati del 19-nortestosterone. La sua peculiare attività antiandrogenica è circa il 30% di quella del ciproterone acetato. Il COC sintetizzato con questo progestinico in associazione con 30µg di EE (Valette) non è attualmente disponibile in Italia.

Per i COC oltre alle modifiche nelle componenti estrogeniche e progestiniche sono state proposte nuove modalità di assunzione. Il Seasonale® è un COC contenente 30µg di EE e 150µg di levonorgestrel (LNG) che viene utilizzato per 84 giorni consecutivi seguiti da 1 settimana di pausa. Il numero di cicli si riduce così da 13 a 4 l'anno.

Contraccettivi orali con solo progestinico

E' stata recentemente introdotta nel mercato italiano una nuova pillola con solo progestinico che a differenza di quelle precedentemente utilizzate è in grado di inibire completamente l'ovulazione (indice di Pearl 0,14). Il Cerazette® formulazione con 75µg di Desogestrel (DSG), viene assunto continuativamente. E' un metodo contraccettivo particolarmente indicato durante l'allattamento, in quanto non influisce né sulla quantità e qualità del latte né sulla crescita del neonato; e in tutti quei casi in cui non è consigliato l'uso di estrogeni. L'effetto collaterale più frequentemente riportato è la presenza di sanguinamenti irregolari.

Impianti sottocutanei

Pur non essendo commercializzati in Italia, sono molto diffusi nel resto del Mondo: si stima che circa 6 milioni di donne utilizzano il Norplant, e in considerazione dei flussi di immigrati notevolmente aumentati negli ultimi anni verso il nostro Paese diventa indispensabile una loro migliore conoscenza.

Il Norplant è costituito da 6 capsule di silastic di 36mm di lunghezza e 2,4mm di diametro, contenenti 36mg di LNG. L'azione contraccettiva dura 5 anni, e la diffusione del LNG rimane relativamente costante durante il primo anno (50-80µg in 24 ore) e si riduce dal secondo anno di utilizzo (30-35µg/24 ore). L'efficacia di questo sistema è molto elevata e il ritorno alla fertilità è rapido alla sua rimozione, con un tasso di gravidanza dell'86% nell'anno successivo.

Come per tutti i contraccettivi ormonali con solo progestinico i sanguinamenti irregolari, che si verificano soprattutto durante i primi sei mesi di utilizzo, sono l'effetto collaterale più frequentemente riportato. Inoltre la rimozione richiede un piccolo intervento chirurgico.

Per rendere più agevole l'applicazione e la rimozione, recentemente è stato introdotto un nuovo tipo di dispositivo identico al Norplant® costituito da due sole capsule, sempre della durata di 5 anni.

Un altro impianto sottocutaneo già disponibile in diversi paesi europei è l'Implanon®, costituito da un solo bastoncino cilindrico lungo 4 cm e di 2 cm di diametro, contenente 68 mg di etonogestrel con una dismissione giornaliera di 30-60µg giornalieri con una durata d'uso di 3 anni.

Iniettabili

I composti iniettabili con solo progestinico, (medrossiprogesterone, MAP, acetato) al dosaggio di 150µg ogni 4 settimane sono usati da molti anni negli altri Paesi, ma per la ragione sovraesposta dei moderni flussi migratori cominciano ad interessarci oggi concretamente, la sicurezza è totale, gli effetti collaterali sono praticamente rappresentati solo dalle frequenti irregolarità mestruali con una alta incidenza di amenorrea dopo alcuni mesi d'uso.

Sono disponibili in alcuni Paesi europei iniettabili con associazioni estroprogestiniche, il più noto è il Lunelle (estradiolo cipionato 5 mg MAP acetato 25 mg) una dose ogni 30 giorni, altamente efficaci e con un buon controllo del ciclo.

Sistemi intrauterini

Sono ormai entrati nella nostra pratica clinica i dispositivi intrauterini a dismissione controllata di progestinico, che oltre ad una efficacissima azione contraccettiva esercitano una spiccata azione endometriale che comporta una significativa riduzione del flusso mestruale tale da poter evitare trattamenti chirurgici. Il dispositivo attualmente disponibile, Mirena (Schering), garantisce una dismissione giornaliera di 25µg di Levonorgestrel per 5 anni, ma, vista l'efficacia di tale via di somministrazione già sono in corso di sperimentazione altri dispositivi contenenti o dosaggi minori di LNG (fibroplant a dismissione giornaliera di 14µg) o altre sostanze da utilizzarsi a scopo terapeutico come il danazolo, l'idometacina o antiprogesterinici.

Dispositivi vaginali

Il Nuvaring (Organon) è un anello flessibile di materiale anallergico capace di dimettere giornalmente a contatto con la mucosa vaginale 15µg di EE e 120µg di etonogestrel, l'azione contraccettiva si esplica come per i CO tradizionali bloccando l'ovulazione, ma l'assorbimento periferico consente l'esclusione del primo passaggio epatico e la riduzione degli effetti collaterali legati al passaggio gastrico, in più i dati disponibili dimostrerebbero un miglior controllo del ciclo rispetto all'assunzione orale, il tutto, con un più basso dosaggio

ormonale totale mensile. La comodità di un'unica introduzione per ciclo rappresenta un evidente novità e vantaggio rispetto ai CO, inoltre va considerata qualificante l'azione continua di blocco ormonale senza le oscillazioni tipiche dell'assunzione giornaliera.

Il dispositivo si è dimostrato di facile utilizzo sia nell'introduzione che nell'estrazione, e collocandosi nel terzo superiore della vagina, poco innervato, non viene normalmente avvertito.

Dispositivi transdermici

Sulla strada della terapia transdermica in menopausa, verrà commercializzato presto nel nostro Paese un patch (Evra, Ortho) che garantisce una dismissione giornaliera di 20µg di EE + 150µg di norgestrelomin, si applica un dispositivo ogni 7 giorni in una parte qualsiasi del corpo ad esclusione del seno 3 settimane sì ed una settimana no, anche su questo filone di ricerca già sono in fase avanzata di sperimentazione dispositivi di superficie più piccola e di aspetto esteticamente migliore (patch Schering) a dismissione giornaliera di 18µg di EE + 54 µg di gestodene).

Conclusioni

La ricerca di nuovi presidi contraccettivi a base ormonale continua; dopo la riduzione dei dosaggi delle molecole estrogeniche, si ipotizza per il futuro l'uso di nuove molecole come il 17β estradiolo micronizzato, l'uso di nuove molecole progestiniche come il trimegestone ed il nestorone sempre più simili al progesterone naturale, così come appare interessante il campo degli antiprogestinici (SPRM) il mifepristone ed onapristone a basso dosaggio. Nuove molecole, nuove vie di somministrazione nell'intento di offrire alla donna strumenti sempre più sicuri ed innocui tra cui scegliere, insieme al ginecologo il "suo" contraccettivo ideale.