

## Guida alla moderna contraccezione ormonale

**Lino Del Pup**

Oncologia Ginecologica  
Istituto Nazionale Tumori  
Centro di Riferimento Oncologico  
Aviano (PN))

*La conoscenza e l'aggiornamento sui contraccettivi ormonali di ultima generazione può essere utile per fornire le indicazioni alla scelta che può maggiormente soddisfare ogni donna. Ancora poche utilizzano questa categoria di farmaci, non tanto per reali controindicazioni, ma per pregiudizi culturali e scarsa conoscenza delle loro caratteristiche*

I contraccettivi ormonali (CO) combinati immessi nel mercato o maggiormente usati nell'ultimo decennio rappresentano il frutto di oltre mezzo secolo di evoluzione farmacologica, che ha migliorato soprattutto la loro tollerabilità e accettabilità. Per esempio, le pillole contenenti drospirenone hanno un effetto anti-mineralcorticoide e antiestrogenico e l'ultima disponibile ha uno schema di 24 confetti attivi e 4 placebo, che permette di estendere la durata degli effetti benefici dei contraccettivi.

Le pillole contenenti clormadinone sono ulteriori opzioni con effetto antiandrogenico. Infine, l'estradiolo valerato associato al dienogest permette di avere un buon controllo del ciclo, grazie alla sinergia d'azione con quel particolare progestinico antiandrogenico e alla multifasica variazione dei dosaggi. Nel contempo ha il vantaggio di avere l'estrogeno naturale, che ha un minore impatto metabolico rispetto all'etinilestradiolo.

Il cerotto transdermico e l'anello vaginale permettono di evitare la via orale e possono ridurre il rischio di dimenticanze.

### ■ Riduzione della dose estrogenica

La riduzione della dose dell'etinilestradiolo è una delle più importanti caratteristiche dei CO attuali. Rispetto ai dosaggi superiori o uguali a 50 mcg/die (sostanzialmente non più in uso), i dosaggi bassi (30 mcg) o bassissimi (20 mcg) o ultrabassi (15 mcg) usati attualmente migliorano la tollerabilità e riducono i rischi legati alla componente estrogenica, tra cui quelli legati al tromboembolismo arterioso e venoso.

Tuttavia, è improbabile che il dosaggio possa essere ulteriormente ridotto sotto i 15 mcg, principalmente a causa dell'instabilità strutturale endometriale dovuta al troppo basso rapporto estrogeno/progestinico. I CO a dosaggio minore infatti tendono a dare più spesso disturbi mestruali legati alla scarsa proliferazione endometriale, come amenorrea o cicli scarsi o brevi. Questo probabilmente si associa a un effetto protettivo ancora maggiore su rischio di cancro endometriale e forse ovarico.

Un'altra conseguenza però possono essere le perdite ematiche intermestruali più intense, tali da necessitare l'uso di assorbenti (*breakthrough bleeding*) o da dare solo macchie ematiche (*spotting*), che non sono sintomi di patologie pericolose, ma sono fastidiose e spesso allarmano le donne.

### ■ Estrogeno più naturale

La sostituzione dell'etinilestradiolo con estrogeni più fisiologici, come l'estradiolo valerato, ha effetti meno marcati e tendenzialmente più benefici sui lipidi, sulla bilancia coagulativa, su SHBG (Sex Hormone Binding Globuline) e sull'angiotensinogeno.

Il limite all'utilizzo delle diverse combinazioni sperimentate in precedenza era, come per la riduzione del dosaggio, il peggiore controllo del ciclo. Tuttavia, la combinazione multifasica con dosi decrescenti di estradiolo valerato e grazie alla bilanciata interazione con dosi crescenti di dienogest permette un adeguato controllo del ciclo, un effetto più fisiologico dell'estrogeno e un effetto antiandrogenico del progestinico. L'effetto sui parametri surrogati metabo-

lici ed emostatici fa ipotizzare una minore incidenza di eventi cardiovascolari e trombotici. Tuttavia, questi eventi sono già così rari con i CO classici, se utilizzati escludendo le pazienti con controindicazioni, che sarà arduo dimostrare una superiorità in termini di eventi avversi con i CO che usano estrogeni naturali.

Nel contempo è importante non cadere nella tentazione di prescrivere preferenzialmente i nuovi farmaci, che hanno le premesse teoriche per essere più sicuri, proprio alle pazienti a maggior rischio e per le quali vi siano controindicazioni che al momento sono comuni all'intera classe dei contraccettivi orali combinati.

### ■ Progestinico più tollerabile

Il progestinico è il componente cardine che assicura la maggioranza degli effetti benefici dei CO. La sua potenza d'azione è stata leggermente ridotta, ma l'evoluzione fondamentale che ha portato ai nuovi CO è stata quella di cercare nuove molecole più fisiologiche, ovvero più simili al progesterone naturale. Alcuni progestinici tendono ad avere effetti glucometabolici avversi, come per esempio il ciproterone acetato. Il drospirenone ha il vantaggio di avere anche un effetto anti-mineralcorticoide che aiuta a bilanciare l'effetto sodio-ritentivo dell'estrogeno. Quando un progestinico si combina in modo diverso con l'estrogeno e subisce le variabili modificazioni metaboliche di ciascun soggetto, l'effetto finale endocrino-metabolico è difficile da stimare preventivamente. Per esempio progestinici androgenici sono ottimamente tollerati e a basso impatto metabolico a basse dosi o per

via non sistemica, mentre CO con il drospirenone potrebbero comunque dare ritenzione idrica in certi casi.

Pertanto, la scelta del contraccettivo non va basata sulle caratteristiche farmacologiche di un componente, ma sulla risposta clinica specifica di ciascuna donna.

### ■ Progestinico antiandrogenico

I progestinici classici, come il levonorgestrel hanno anche un'attività androgenica che, a dosaggi sistemici elevati, non presenti nei nuovi contraccettivi, può avere effetti avversi dal punto di vista metabolico, cardiovascolare e cutaneo.

I nuovi progestinici quali il drospirenone, il clormadinone, il dienogest sono invece antiandrogenici: sono di prima scelta nel caso in cui la paziente necessiti di un effetto extracontraccettivo benefico su acne, seborrea, irsutismo o alopecia androgenetica.

Il ciproterone acetato ha un più marcato effetto antiandrogenico, ma ha un maggiore impatto epatico, glicometabolico e coagulativo. Tra i progestinici il levonorgestrel ha l'effetto meno negativo sulla bilancia emocoagulativa e quindi continua a essere uno dei migliori progestinici da usare nella contraccezione e addirittura quello di prima scelta se si considera il rischio trombotico.

L'effetto antiandrogenico dei CO non dipende però solo dall'effetto progestinico, ma anche dall'incremento dell'SHBG, che riduce la quota libera di androgeni, dall'inibizione dell'LH, con conseguente ridotta sintesi di androgeni e dall'effetto benefico sulla cute degli estrogeni.

Quindi, ogni CO ha potenziali effetti antiandrogenici che sono più marcati con prodotti contenenti dosi relativamente alte di etinilestradiolo e potenti progestinici antiandrogenici. All'estremo opposto abbiamo l'anello vaginale che rilascia 15 mcg di etinilestradiolo ed etonogestrel. La combinazione di un bassissimo effetto estrogenico, senza l'effetto di primo passaggio epatico e l'azione non antiandrogenica del progestinico fanno prevedere un basso effetto antiandrogenico.

### ■ Schemi con pause ridotte e confetti placebo

La dimenticanza di confetti, soprattutto all'inizio della nuova confezione, con allungamento della pausa riducono l'efficacia contraccettiva. Inoltre, la riduzione da sette a quattro o due dei giorni di pausa permette di garantire una maggiore stabilità e durata dell'effetto di inibizione ovarica anche se si utilizzano bassissime dosi. L'inserimento nella confezione di confetti placebo riduce il rischio di dimenticanze. I primi nuovi CO che hanno adottato gli schemi con 24 confetti attivi su 28 contenevano solo 15 mcg di etinilestradiolo e 60 mcg di gestodene. Accanto ai benefici indicati però il controllo del ciclo ne rappresenta il principale limite per la dose bassissima di estrogeno.

Gli schemi 24+4 sono stati ripresi combinando 20 mcg di etinilestradiolo con 3 mg di drospirenone e questa combinazione permette di avere un adeguato controllo del bleeding e sfruttare i benefici extracontraccettivi del drospirenone, compresi quelli sulla sindrome premestruale. L'ultimo CO disponibile attualmente che utilizza confetti placebo ha una pausa effettiva di soli due giorni.

### ■ Regimi estesi con pause sporadiche

Il periodo di sospensione del contraccettivo ormonale determina una pseudo-metruazione che dal punto di vista psicologico rassicura la donna e permette la regressione, almeno parziale, degli eventuali sintomi causati dal CO, come la ritenzione idrica.

Il flusso mestruale ha tuttavia alcuni potenziali aspetti negativi, per i quali può essere vantaggioso indurlo meno spesso, per esempio solo ogni 3-6 mesi o meno. A volte questo ha solo il beneficio di non intralciare l'attività sportiva, ricreativa, sessuale o lavorativa. Spesso la pausa del contraccettivo viene omessa anche solo occasionalmente o in certi periodi particolari, per esempio per viaggi o vacanze. Tuttavia, l'uso di regimi di assunzione continuativa estesa a più mesi ha dei vantaggi per il benessere e la salute.

Le donne che soffrono di dismenorrea nonostante l'uso del CO, usato facendo le pause mensili, possono beneficiare dei regimi estesi. Le molte donne che soffrono di endometriosi hanno con questi schemi un maggiore effetto terapeutico dei CO per una più costante inibizione del tessuto endometrioso. Le cefalee catameniali, legate al periodo di improvvisa privazione del CO, si possono rarefare nel tempo sospendendo il contraccettivo più raramente. Infine, questi regimi possono essere considerati in tutti i casi in cui sia necessario limitare la perdita ematica mestruale, come nelle gravi anemie. L'esperienza sempre più vasta con i regimi estesi indica che non vi sono rischi. Potrebbero esservi più perdite intermestruali legata al formarsi di un endometrio fragile, instabile, in quanto meno soggetto a periodico sfaldamento. Questi schemi sono possibili con ogni contraccettivo, anche non nuovo, purché non multifasico. I nuovi contraccettivi consentono però di ridurre l'impatto metabolico di regimi più estesi rispetto a quanto accadrebbe con CO più potenti o meno fisiologici.

### ■ Vie alternative rispetto a quella orale

La via di assunzione orale rimane quella ampiamente più usata, ma ha dei limiti. I contraccettivi non orali permettono di superarne alcuni. Innanzitutto non è necessario ricordarsi quotidianamente di assumere il CO, ma solo settimanalmente con il cerotto transdermico o mensilmente con l'anello vaginale. Non vi sono effetti di primo passaggio epatico e sono minori i rischi di ridotta efficacia legata al vomito o diarrea.

Per quanto riguarda la dose globale mediamente assorbita, questa è molto bassa con l'anello, intermedia con le vie ormonali e sorprendentemente maggiore con il cerotto. I livelli farmacologici sono maggiormente fluttuanti, con picchi quotidiani con la via orale, settimanali con il cerotto e con una maggiore stabilità se si usa l'anello. Gli effetti collaterali tendono a essere globalmente maggiori con il cerotto, che ha il limite peculiare di potersi staccare, di creare disagio se si

vede o dare reazioni cutanee locali in una minoranza di casi. L'anello si associa maggiormente a leucorrea e vaginiti e può essere difficile da accettare o da inserire per alcune donne.

Riguardo alle possibili differenti interazioni farmacologiche va tenuto conto del tipo di farmaco, del possibile effetto sul circolo entero-epatico e del diverso dosaggio estrogenico. Alle pazienti anello e cerotto sembrano farmaci meno potenti, ma non bisogna estenderne l'uso a donne per le quali i CO non sono indicati: le controindicazioni e la sicurezza restano sostanzialmente le stesse degli altri CO e anche l'efficacia. Il principale motivo per prescriverli è l'eventuale preferenza della donna o la minore probabilità di dimenticanza, non il mancato primo passaggio epatico.

### ■ Solo progestinico orale

In molti dei casi in cui il CO non è tollerato o è controindicato si può almeno tentare di utilizzare un contraccettivo orale a solo progestinico (POP). L'utilizzo più frequente è in corso di allattamento dove solo il contraccettivo a base di desogestrel è permesso, efficace e non interferisce con l'allattamento.

Anche quando la controindicazione al CO o l'intolleranza riguarda la componente estrogenica, la minipillola è una possibile, spesso trascurata, opzione. Se si analizzano i criteri di eleggibilità dei farmaci si evince che i POP potrebbero essere usati in molte donne che hanno rischi trombotici o cardiovascolari. Nella pratica corrente il sottoutilizzo è dovuto a scarsa conoscenza e alle frequenti e fastidiose irregolarità mestruali causate dai POP. Se le pazienti ne sono preinformate adeguatamente, se sanno che le perdite ematiche non sono indice di patologie pericolose e se considerano i rischi di una gravidanza in condizioni di patologie che controindicano gli estroprogestinici, l'utilizzo di POP dovrebbe essere molto maggiore.

L'efficacia e la necessità di assunzione in fasce orarie possibilmente stabili non sono così diversi per i POP a desogestrel, unica minipillola disponibile in Italia, rispetto ai CO estroprogestinici.

### ■ Dispositivo intrauterino che rilascia levonorgestrel

La spirale che rilascia levonorgestrel è un contraccettivo che dovrebbe essere molto più utilizzato di quanto lo è attualmente in Italia se se ne considerano i numerosi vantaggi. L'efficacia contraccettiva reale è maggiore di quella degli altri CO, principalmente perché non vi sono rischi di dimenticanze, malassorbimenti, distacchi e le espulsioni misconosciute sono rarissime. Tenendo conto del profilo di sicurezza va considerato che vengono rilasciati quotidianamente solo 20 mcg di levonorgestrel all'inizio e poi la dimissione media si riduce nei 5 anni di efficacia. Il levonorgestrel rilasciato direttamente nell'endometrio raggiunge concentrazioni locali elevatissime. Questo ha un marcato effetto soppressivo, non solo utile ai fini contraccettivi, ma anche per ridurre i flussi mestruali abbondanti e per curare le iperplasie endometriali, con un rapporto benefici/rischi migliore di qualunque progestinico sistemico.

I livelli circolanti di levonorgestrel sono così bassi da dare rari effetti collaterali e rischi inferiori a qualunque altro CO. Questo dispositivo è un ottimo trattamento in caso di dolori mestruali da endometriosi o adenomiosi. Il costo della contraccezione è mediamente minore rispetto ai CO, tranne per coloro che la rimuovono entro il primo anno. Se usato come efficace terapia delle menorragie, i costi e i rischi sono molto minori rispetto alle tecniche alternative chirurgiche. Il limite principale è l'eccessivo timore che hanno alcune donne nell'inserirlo, le scarse conoscenze sui vantaggi e sicurezza e i pregiudizi sulla spirale, principalmente provenienti da miti legati a caratteristiche delle vecchie spirali al rame. Un altro limite oggettivo è il fatto che, soprattutto nei primi mesi, vi possono essere perdite intermestruali di cui è doveroso preinformare la pazienti. Inoltre, in alcune donne vi possono essere ipo o amenoree, di cui è importante sottolineare il carattere benefico particolarmente se vi erano flussi abbondanti, anemie conseguenti o rischi di iperplasia e cancro endometriale, per esempio nelle donne policistiche od obese.

### ■ Conclusioni

La maggioranza delle donne che non assumono un CO ne avrebbero benefici, non hanno controindicazioni, ma non lo accettano principalmente per timori - in gran parte ingiustificati per le nuove opzioni - legati preferenzialmente all'effetto dei vecchi CO o a false credenze.

Una fetta rilevante di donne teme di aumentare di peso, ma molte delle nuove opzioni hanno effetti trascurabili. Molte donne temono che i CO causino tumori e vanno informate che il rischio neoplastico globale è minore o al massimo uguale di chi non li usa. I nuovi CO sono teoricamente ancora meno rischiosi, dato il loro basso rapporto estroprogestinico e la minore androgenicità o l'antiandrogenicità del progestinico.

Il ventaglio di possibili scelte è oggi così ampio che ogni donna dovrebbe trovare, magari provandone più di un tipo, il CO che fa per lei. Infatti, il così basso numero di utilizzatrici (particolarmente in certe zone d'Italia) non è dovuto a reali controindicazioni, ma a pregiudizi di tipo socio-culturale per questa categoria di farmaci e alla scarsa conoscenza delle caratteristiche migratorie e dell'ampia gamma di opzioni che offrono i nuovi contraccettivi.

### BIBLIOGRAFIA

- Dinger JC, Heinemann LA, Kuhl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception* 2007; 75: 344-54.
- Fruzzetti F, Bitzer J. Review of clinical experience with estradiol in combined oral contraceptives. *Contraception* 2010; 81: 8-15.
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Syst Rev* 2008, Issue 4: s CD003987.
- Hannaford P, Selvaraja S, Elliot A et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study. *BMJ* 2007; 335: 651.
- Parke WJ, Mellinger U, Duijkers I, Klipping C. Comparative effects of a four-phasic regimen of estradiol valerate/dienogest versus ethinylestradiol/levonorgestrel on haemostatic parameters. *Hum Reprod Update* 2008; 23: 78-9.
- SOGC. Canadian Consensus Guideline on continuous and extended hormonal contraception. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 1-32.
- van Hylckama Vlieg A et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921.