

CONTRACCZIONE ORMONALE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

I contraccettivi estro-progestinici (EP), orali (CO) e non, sono preparati formati dall'associazione tra due ormoni di sintesi, un estrogeno (E) e un progestinico (P). Agiscono alterando i naturali meccanismi ormonali che regolano il ciclo ovarico femminile, possiedono effetti contraccettivi, sono indicati come terapia sostitutiva in donne con ipogonadismo e/o amenorrea e sono utilizzati anche per patologie come iperandrogenismo, dismenorrea, menorragia e anemia sideropenica associata, endometriosi, sindrome premestruale, malattie benigne della mammella, cisti ovariche, emicrania premestruale. Sembrano ridurre l'incidenza di cancro ovarico ed endometriale e di fratture femorali in post-menopausa.

I requisiti principali che dovrebbe possedere un **contraccettivo ideale** sono:

- efficacia, cioè capacità di prevenire con certezza le gravidanze indesiderate;
- sicurezza, con assenza di effetti collaterali;
- reversibilità, con conseguente assenza di ripercussioni sulla futura fertilità;
- capacità di interagire positivamente con la salute della donna;
- possibilità di scelta tra diverse vie di somministrazione.

MECCANISMO D'AZIONE

Effetti degli estrogeni:

- inibizione del picco di gonadotropine (Gn) di metà ciclo, con conseguente inibizione dell'ovulazione (è il meccanismo principale con cui si ottiene la contraccezione);
- soppressione della secrezione di Gn durante la fase follicolare del ciclo, che inibisce la maturazione dei follicoli, (anche se la maggior parte delle donne che assumono preparati EP contenenti dai 20 ai 35 µg di etinil-estradiolo sviluppa ugualmente un certo numero di follicoli).

Effetti dei progestinici:

- inibizione dell'ovulazione per soppressione di LH;
- effetti a carico dell'endometrio che risulta meno adatto all'impianto;
- alterazioni della motilità delle tube;
- ispessimento del muco cervicale che diviene meno permeabile al passaggio degli spermatozoi;
- possibile inibizione della capacitazione degli spermatozoi.

Preparati EP nel trattamento dell'iperandrogenismo:

- inibizione della secrezione di Gn con blocco della secrezione di androgeni ovarici;
- inibizione della secrezione surrenalica di androgeni (per inibizione della 3β-olo-deidrogenasi);
- aumento della produzione di *sex hormone-binding globulin* (SHBG), con riduzione della quota di androgeni liberi.

FORMULAZIONI

Estrogeni

Al fine di ridurre il rischio cardiovascolare associato all'assunzione dei preparati EP, la dose di E è stata progressivamente ridotta.

L'**etinil-estradiolo** rappresenta l'E più utilizzato nella maggior parte delle formulazioni attualmente disponibili, con dosaggio variabile da 15 a 35 µg (pillole contenenti dosi inferiori ai 30 µg sono considerate a "basso dosaggio").

Sin dagli anni '70 sono state testate formulazioni contenenti estradiolo naturale (**17β-estradiolo**): nella maggior parte dei casi esse erano mal tollerate e causavano sanguinamenti anomali. Recentemente sono state messe in commercio due formulazioni contenenti estradiolo: una formulazione quadrifasica (vedi infra) di dienogest ed estradiolo valerato, E sintetico che viene metabolizzato in 17β-estradiolo (*Klaira*®), ed una formulazione monofasica di estradiolo emi-idrato in associazione al nomegestrolo acetato (*Naemis*®, *Zoely*®).

Ultimamente è in fase di sperimentazione un preparato a base di **estetrol**, un estrogeno sintetico identico a un estrogeno endogeno fetale; questa molecola è un *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM), che presenta attività estrogenica a carico dell'osso e dell'endometrio ma non a carico del tessuto mammario.

Progestinici

Ciò che differenzia tra loro i P è l'affinità che esercitano sui recettori diversi da quello del progesterone: per gli androgeni, per i mineralcorticoidi, per gli estrogeni e per i glucocorticoidi. L'ideale sarebbe utilizzare un progestinico "puro", in quanto l'attività androgenica non è utile ai fini contraccettivi ed aumenta gli effetti collaterali e le complicità metaboliche.

I P vengono classicamente suddivisi in base alla loro struttura (tabella 1): la maggior parte dei preparati derivava inizialmente dal testosterone (derivati del 19-nortestosterone), ma, visti gli effetti collaterali di questi, sono stati prodotti negli anni preparati con sempre minore attività androgenica.

| Tabella 1 Classificazione dei progestinici in base a struttura/attività | |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Prima generazione | Noretindrone acetato, Noretisterone, Etinodiolo diacetato, Linestrenolo, Noretinodrel |
| Seconda generazione (ad attività androgenica) | Norgestrel, Levonorgestrel |
| Terza generazione (privi di attività androgenica) | Desogestrel, Gestodene, Norgestimate |
| Ad attività anti-androgenica | Ciproterone acetato, Medrossiprogesterone acetato e Clormadinone acetato (derivati del 17-OH progesterone), Drospirenone, Dienogest |
| Ad attività anti-mineralcorticoide | Drospirenone |

I P di terza generazione presentano minori effetti rispetto al levonorgestrel sul metabolismo glucidico e lipidico e sono più efficaci nel ridurre l'irsutismo e l'acne in donne iperandrogeniche.

Formulazioni orali

Esistono formulazioni da 21 o da 28 compresse; nelle formulazioni da 28 compresse solitamente le ultime 7 pillole sono inerti, ai fini di aumentare la compliance delle pazienti. In realtà alcuni studi hanno riscontrato che, durante l'intervallo libero da pillola, le ovaie possono riprendere la loro funzione, riducendo quindi potenzialmente l'efficacia contraccettiva. Tale fenomeno sembra essere riconducibile maggiormente alle nuove formulazioni, contenenti dosaggi minori di ormoni, con conseguente minor inibizione nella secrezione di Gn; per questo motivo, in alcune formulazioni da 28 compresse, le pillole contenenti placebo sono state ridotte a 4.

- **Monofasica:** contraccettivo orale che mantiene inalterato il suo dosaggio ormonale per tutta la durata del ciclo. Tutte le pillole sono uguali tra di loro e devono essere assunte per 21 giorni consecutivi con sospensione di 7 giorni durante i quali compare un flusso simil-mestruale.
- **Bifasica:** formulazione in cui i dosaggi di E e P non sono costanti. Nei primi 7 giorni è più alto il dosaggio estrogenico, nei successivi 15 giorni è più elevato quello progestinico. Le pillole sono colorate in modo diverso.
- **Trifasica:** formulazione contenente tre diversi dosaggi di E e di P. L'E è inizialmente basso per 6 giorni, più alto nei successivi 5 giorni, per poi tornare ai livelli di partenza negli ultimi 10 giorni; Il P invece incrementa costantemente nelle tre fasi di dosaggio. Le pillole sono colorate in modo diverso.

Le preparazione multifasiche non sembrano avere vantaggi clinici rispetto alle monofasiche.

Qualora invece si desideri che la paziente non abbia il sanguinamento mestruale (endometriosi, disforia premestruale, anemia grave, stile di vita), le formulazioni indicate sono quelle “stagionali”:

- *Seasonale*[®]: 84 cp contenenti etinil-estradiolo (30 µg) e levonorgestrel (0.15 mg) + 7 cp di placebo, con ciclo mestruale ogni 3 mesi;
- *Lybrel*[®]: 28 cp contenenti etinilestradiolo (20 µg) e levonorgestrel (0.09 mg), 0 cp placebo con conseguente amenorrea.

Formulazioni non orali

Dal momento che le formulazioni non orali evitano il primo passaggio epatico, **possono essere usate in donne affette da patologie croniche**: fibrosi cistica (aumentato rischio di litiasi biliare), diabete insulino-dipendente, talassemia (sovraccarico epatico marziale), patologie croniche gastrointestinali.

- **Cerotto transdermico** (*Evra*[®]): rilascia giornalmente 20 µg di etinilestradiolo e 150 µg di norelgestromina. Si applica un cerotto alla settimana per 3 settimane; al termine è prevista una pausa di 7 giorni. Il suo uso è controindicato in donne con peso corporeo > 90 kg. Il peso corporeo non si modifica in maniera significativa, ma possono essere presenti reazioni cutanee in circa il 17% delle donne che lo utilizzano.
- **Anello vaginale** (*Nuvaring*[®]): è costituito da un anello in etilene-vinilacetato che rilascia ogni giorno 15 µg di etinil-estradiolo e 120 µg di etonogestrel. Mantiene livelli sierici ormonali costanti, con un miglior controllo del ciclo mestruale. Presenta una tollerabilità molto elevata (vaginiti, leucorrea, scarsa *compliance* solo nel 3-5% dei casi) e il peso corporeo non si modifica in maniera significativa.

Formulazioni ormonali utilizzate come contraccezione “d'emergenza”

In passato venivano utilizzati preparati EP, da assumere non oltre le 12-72 ore dal rapporto; questo metodo era scarsamente tollerato, provocava nausea, vomito, *spotting* e cefalea.

Dal 1999 sono state rimpiazzate dall'utilizzo del solo P (Levonorgestrel 0.75 mg x 2 a distanza di 12 ore o 1.5 mg in unica soluzione, *Levonelle*[®], *Norlevo*[®]) e più recentemente dall'Unipristal acetato (*ellaOne*[®]), un *Selective Progesterone Receptor Modulator* (SPRM).

Formulazioni progestiniche

Esistono in commercio preparati che contengono esclusivamente un P sintetico o “mini-pillole”. **Vanno utilizzate nelle donne che presentino controindicazioni all'utilizzo degli E**, anche se in realtà la loro efficacia contraccettiva è minore rispetto ai preparati EP. La dose di P contenuta in queste formulazioni è minore rispetto a quella contenuta nei contraccettivi EP; il meccanismo d'azione, più che nell'inibizione dell'ovulazione, consiste soprattutto nell'ispessimento del muco cervicale che diviene meno permeabile al passaggio degli spermatozoi.

Oltre a preparati da assumere giornalmente per via orale, esistono formulazioni a lunga durata d'azione:

- medrossiprogesterone acetato depot (*Depo-Provera*[®]), iniettabile, a somministrazione trimestrale;
- impianti sottocutanei (*Norplant*[®], *Implanon*[®], *Nexplanon*[®]), con durata fino a 3 anni;
- dispositivi intra-uterini (IUD, *Mirena*[®]) che rilasciano levonorgestrel, con durata di 5 anni.

EFFICACIA

I preparati EP presentano una **buona efficacia contraccettiva se assunti correttamente**: il tasso teorico di fallimento è dello 0.1%; in pratica il tasso reale di fallimento è dell'8% ed è dovuto alla mancata assunzione di alcune compresse o al prolungamento dell'intervallo di sospensione di 7 giorni.

In **donne sovrappeso od obese** il rischio di “fallimento” della terapia sembra essere aumentato, per una possibile soppressione incompleta dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, con conseguente ovulazione.

L'effetto contraccettivo dei preparati a **basso** dosaggio di E (15-20 µg) sembra essere sovrapponibile a quello dei preparati a più **alto dosaggio**; con bassi dosaggi è comunque più frequente la possibilità di sanguinamenti anomali, anche se non si sa se questo effetto collaterale sia dovuto alla quota di E contenuta o al diverso P utilizzato.

Inoltre bisogna tenere conto del fatto che il metabolismo dei contraccettivi ormonali può essere alterato, più spesso accelerato, dall'**assunzione concomitante di altri farmaci**, quali:

- anti-epilettici (tranne gabapentin, lamotrigina, levetiracetam);
- rifampicina (unico antibiotico di cui è stata provata l'interazione con i CO, mentre non esistono evidenze che dimostrino che altri antibiotici ne alterino la farmacocinetica);
- iperico o erba di S. Giovanni (fitoterapico che induce il citocromo p450);
- fluconazolo (riduce il metabolismo degli E).

EFFETTI METABOLICI

Metabolismo lipidico

Gli E aumentano i valori di VLDL e HDL e riducono quelli di LDL; l'ampiezza di tale effetto è dovuta sia alla potenza dell'E utilizzato che all'azione androgenica o meno del P. Gli E naturali, inoltre, aumentano il colesterolo HDL senza agire sulle VLDL.

I CO contenenti i P di ultima generazione mostrano un profilo metabolico migliore.

Metabolismo glucidico

I P, se somministrati per via orale, aumentano l'insulino-resistenza: fra tutti i preparati, quello con un'azione maggiore in questo senso è il levonorgestrel.

Coagulazione

L'etinilestradiolo modifica la produzione di proteine a livello epatico ed è quindi responsabile dei cambiamenti nei valori dei fattori della coagulazione, indipendentemente dalla via di somministrazione; tali effetti sono minori utilizzando dosi più basse di etinilestradiolo (20 µg invece di 30 µg) o utilizzando l'estradiolo valerato.

La maggior parte dei P invece, se somministrati da soli, non alterano la produzione dei fattori della coagulazione e delle altre proteine di origine epatica.

In generale l'assunzione di CO EP aumenta i livelli circolanti di fibrinogeno, protrombina, D-dimero, plasminogeno, proteina C coagulativa e riduce quelli di anti-trombina e PAI.

SCREENING E CONTROINDICAZIONI

I contraccettivi ormonali EP possono essere prescritti in seguito ad una visita che comprenda un'attenta anamnesi e la misurazione della pressione arteriosa. È consigliata la valutazione del *Body Mass Index* (BMI).

La maggior parte delle società scientifiche (*American College of Obstetricians, Royal College of Obstetricians and Gynecologists* e *World Health Organization, WHO*) concorda sul fatto che non sono necessari ulteriori accertamenti, quali palpazione del seno, Pap-test e screening per malattie sessualmente trasmesse.

L'efficacia dello screening per la trombofilia è molto dubbia in termini di costo/beneficio. È stato calcolato che devono essere valutate più di 500.000 donne per evitare un caso di morte per tromboembolia polmonare.

La WHO ha pubblicato delle tabelle con indicazioni riguardo all'utilizzo e alla scelta del contraccettivo da utilizzare, a seconda delle diverse caratteristiche delle pazienti e nelle diverse situazioni cliniche. In base a queste tabelle sono state evidenziate alcune condizioni nelle quali l'utilizzo dei preparati EP è controindicato, in quanto la paziente andrebbe incontro ad un rischio inaccettabile per la salute (tabella 2).

Tabella 2
Controindicazioni all'uso di EP

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Età ≥ 35 anni in paziente fumatrice (≥ 15 sigarette/die)</p> <p>Presenza di multipli fattori di rischio per malattie cardiovascolari: età avanzata, fumo, diabete mellito, ipertensione</p> <p>Iperensione arteriosa (sistolica ≥ 160 mmHg o diastolica ≥ 100 mmHg)</p> <p>Tromboembolia venosa</p> <p>Trombofilia (mutazioni note, <i>screening</i> generalizzato non raccomandato)</p> <p>Cardiopatìa ischemica</p> <p>Anamnesi positiva per ictus</p> <p>Valvulopatia cardiaca complicata (ipertensione polmonare, rischio di fibrillazione atriale, storia di endocardite batterica)</p> <p>Lupus eritematoso sistemico (compresa la sola positività per anticorpi anti-fosfolipidi)</p> <p>Emicrania con aura</p> <p>Cancro della mammella</p> <p>Cirrosi epatica, adenoma epatocellulare ed epatocarcinoma</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

In particolare in donne a **rischio di eventi trombo-embolici** (familiarità o trombofilia nota - mutazioni fattore V di Leiden e aPTT) è consigliato utilizzare, a scopo contraccettivo, metodi non ormonali o formulazioni contenenti solo P. I portatori delle suddette mutazioni, anche se senza storia personale o familiare di eventi trombo-embolici, presentano comunque un aumentato rischio; in tali situazioni, qualora si dovesse decidere di utilizzare gli EP sono consigliati quelli contenenti dosaggi minori di etinil-estradiolo.

Nelle pazienti che soffrono di **emicrania** con aura visiva e sensoriale, oppure fanno uso di triptani o ergotamini, la prescrizione di EP è controindicata e il peggioramento dei sintomi controindica anche l'utilizzo di contraccettivi a base di soli P.

L'**obesità** non è una controindicazione assoluta all'utilizzo dei CO EP, inoltre i rischi associati all'assunzione di tali preparati sono comunque minori rispetto a quelli di una gravidanza o dell'obesità stessa. I preparati EP non causano un incremento ponderale significativo, ma va comunque valutata, in donne obese, la presenza di altri fattori che ne controindichino l'assunzione; l'assunzione di preparati per via orale va inoltre evitata in donne che debbano eseguire o abbiano eseguito interventi di chirurgia bariatrica.

Nelle **fumatrici** di età < 35 anni i benefici contraccettivi sono in genere superiori ai rischi, pertanto l'uso degli EP è consentito, anche se potrebbe creare i presupposti per un aumento dei rischi cardiovascolari.

Comunque il **rischio di eventi trombo-embolici e di eventi ischemici** (cardiaci e cerebrali) associato all'uso dei CO combinati è basso; tale rischio può però aumentare sensibilmente dopo i 35-40 anni, specie in presenza di altri fattori di rischio. I CO EP secondo la FDA potevano essere utilizzati:

- fino ai 35 anni nelle fumatrici;
- fino ai 40 anni nelle non fumatrici.

Questa ultima limitazione è stata poi rimossa con l'introduzione in commercio di CO a basso contenuto di E e con P metabolicamente meno attivi. Una quantificazione precisa del rischio è però comunque difficile, i dati disponibili infatti si riferiscono in gran parte a formulazioni di vecchia generazione, mentre le nuove formulazioni non hanno adeguata letteratura e richiedono pertanto prudenza. Gli studi eseguiti ad esempio sulle formulazioni contenenti P di ultima generazione hanno fornito risultati contrastanti: sembra comunque che preparati a base di drospirenone e ciproterone acetato presentino un rischio trombo-embolico più elevato rispetto a preparati di seconda generazione. Inoltre questo rischio sembrerebbe essere maggiore utilizzando vie di somministrazione non orale (transdermica e vaginale).

ADOLESCENZA

Le normative giuridiche attualmente vigenti in Italia consentono la prescrizione di CO anche alle minorenni. Bisogna in questi casi potenziare le offerte di consulenza contraccettiva competente e personalizzata, perché tra le adolescenti l'aderenza alla terapia è spesso inferiore rispetto a quella delle donne adulte e sembra correlata a fattori socio-economici e culturali.

Nelle adolescenti in generale sono poche le controindicazioni e maggiori i vantaggi. In queste pazienti sono da **preferire preparati EP a basso dosaggio e a regime continuativo.**

Prima della prescrizione di un CO a una adolescente, va attentamente indagata la maturità personale e relazionale del soggetto (grado di autonomia personale, autostima), la relazione di coppia ed il rapporto col partner, il rapporto che la ragazza ha con il proprio corpo e la propria immagine corporea e, non ultimo, la sua relazione con i genitori. Va ovviamente valutato, come nelle donne adulte, lo stato generale di salute (anamnesi personale e familiare), ma anche la maturità biologica del soggetto, con attenzione all'età ginecologica, alla crescita somatica e al picco di massa ossea.

Nelle adolescenti è molto sentita la **paura di un incremento ponderale** come effetto collaterale dell'assunzione di questi farmaci, soprattutto in presenza di disturbi del comportamento alimentare. In letteratura non sono descritti aumenti di peso significativi con l'uso di EP; comunque in soggetti con tendenza al sovrappeso potrebbero essere indicati i preparati, come il drospirenone, che hanno azione anti-mineralcorticoide.

Per quanto riguarda il **picco di massa ossea**, i dati in letteratura sono contrastanti: alcuni studi mostrano un effetto positivo dell'assunzione di EP sulla BMD, a maggior ragione se l'uso è prolungato, mentre altri indicano una diminuzione o un ritardo nel fisiologico incremento di BMD post-menarcale.

Il periodo che intercorre tra il menarca e la prima gravidanza a termine è la fase di maggior rischio di danno al patrimonio genetico delle cellule epiteliali mammarie. Si è visto come il rischio di sviluppare una neoplasia della mammella in adolescenti che assumono EP sia aumentato in caso di:

- storia familiare positiva associata a assunzione prolungata di EP (> 4 anni);
- presenza di altri fattori di rischio precoci, quali assunzione di alcool o trattamenti radioterapici in sede mediastinica.

PREMENOPAUSA

L'utilizzo di preparati EP è consigliato in donne di età più avanzata che si avvicinano alla menopausa, ai fini di mantenere un'adeguata ciclicità mestruale, prevenendo quindi iperplasia endometriale e sanguinamenti anomali. È consigliata in tali donne l'assunzione di preparati contenenti dosaggi più bassi possibili di E. Inoltre l'assunzione degli EP può anche prevenire la perdita di massa ossea tipica di questa età.

BIBLIOGRAFIA

1. Sitruk-Ware R, Nath A. Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2013, 27: 13-24.](#)
2. Borgelt LM, Martell CW. Estradiol valerate/dienogest: a novel combined oral contraceptive. *Clin Ther* [2012, 34: 37-55.](#)
3. Lawrie TA, Helmerhorst FM, Maitra NK, et al. Types of progestogens in combined oral contraception: effectiveness and side effects. *Cochrane Database Syst Rev* [2006: CD002032.](#)
4. Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* [2010, 375: 555-62.](#)
5. Plu-Bureau G, Maitrot-Matelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2013, 27: 25-34.](#)
6. Cleland J, Conde-Agudelo A, Peterson H, et al. Contraception and health. *Lancet* [2012, 380: 149-56.](#)
7. Bitzer J. Oral contraceptives in adolescent women. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [2013, 27: 77-89.](#)