

CONTRACCEZIONE ORMONALE: DOSAGGI, NUOVE FORMULAZIONI E NUOVI REGIMI DI PRESCRIZIONE

Franca Fruzzetti, Veronica Lazzarini

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Divisione di Ostetricia e Ginecologia "P. Fioretti",
Università degli Studi di Pisa.

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Franca Fruzzetti

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva, Divisione di Ostetricia e Ginecologia "P. Fioretti",

Ospedale S. Chiara di Pisa - Via Roma, 35 - 56100 PISA

tel: +39 050 992111; fax: +39 050 553410; e-mail: ffruzzi@tim.it

ABSTRACT

Nowadays women can choose between many different kinds of contraceptives according to their needs. Hormonal contraception has developed and it is now possible to choose between formulations that present very low dosages and minor side effects. However, the low compliance of many patients is still a big cause of contraceptive failure, therefore new ways of administration have been developed such as the contraceptive patch, the subcutaneous implants, the vaginal ring or the intrauterine device that releases a progestogen (levonorgestrel). These methods by-pass the first passage through the liver, have a higher compliance and ensure the same contraceptive protection as the classic oral estroprogestins.

Key words: oral contraception, transdermal contraceptive, vaginal ring, IUS-LNG

RIASSUNTO

Le donne che richiedono contraccezione ormonale attualmente possono scegliere tra una molteplicità di combinazioni a contenuto diverso, generalmente sempre più basso e con minori effetti collaterali. Tuttavia, ancora oggi molte pazienti dimenticano di assumere una pillola nel corso del ciclo con fallimento della sicurezza contraccettiva. Al fine di migliorare la compliance si sono sviluppati metodi contraccettivi alternativi quali i sistemi transdermici (cerotto e impianti sottocutanei), l'anello vaginale, il dispositivo intrauterino a rilascio di un progestinico, il levonorgestrel. Tali nuove opzioni consentono di evitare l'effetto di primo passaggio epatico, di ridurre l'impatto metabolico e di migliorare la compliance pur mantenendo la stessa efficacia contraccettiva dei contraccettivi orali classici.

Parole chiave: contraccettivi orali, cerotto, anello vaginale, IUS-LNG

INTRODUZIONE

Le donne che richiedono contraccezione ormonale attualmente possono scegliere tra una molteplicità di metodi a contenuto diverso i quali utilizzano vie di somministrazione orale e non, in modo tale da trovare il metodo contraccettivo che soddisfi appieno le loro necessità.

La via orale è stata quella fino ad oggi più utilizzata. Per quanto riguarda gli steroidi usati in contraccezione ormonale, nel tempo abbiamo assistito da un lato ad una progressiva riduzione della componente estrogenica e dall'altro all'introduzione di molecole progestiniche con profilo clinico-metabolico migliore.

La necessità di ridurre la dose di etinilestradiolo (EE) nei contraccettivi orali (CO), è stata in gran parte stimolata dall'evidenza che molti degli effetti collaterali, come la nausea, il vomito, la tensione mammaria e la ritenzione idrica, sono estrogeno-dose-dipendenti. In uno studio del 1998, Rosenberg e Waugh (1) hanno chiaramente dimostrato che tali sintomi rappresentavano circa il 20% delle ragioni addotte come causa di interruzione dei CO. Un ulteriore, ma sicuramente più importante stimolo è derivato dall'osservazione di un aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso di

CO con alte dosi di EE.

Sulla base di queste osservazioni la dose di mestranolo prima e poi di EE nella pillola è stata gradatamente ridotta da 150 mcg a 50 mcg, poi 30 mcg fino al dosaggio di 15 mcg.

Successivamente alla riduzione della dose di EE, diversi studi hanno dimostrato che le cosiddette pillole a basso dosaggio e cioè contenenti dosi di EE pari a 30-35 mcg sono associate ad un minore rischio di trombosi venosa profonda, stroke e infarto del miocardio (2-5). Lidegaard (5) ha evidenziato che il rischio relativo di eventi cardiovascolari come infarto del miocardio, trombo-embolia cerebrale e trombosi venosa profonda associato alle pillole con dosi >50 mcg di EE era rispettivamente di 4.7, 2.9 e 4.1, mentre l'incidenza delle stesse patologie derivante dall'uso di pillole con 30 mcg di EE era rispettivamente di 1.6, 1.8 e 3.4.

Attualmente la dose più bassa di EE presente nelle pillole in commercio è 15 e 20 mcg. Queste ultime riduzioni sono state rese possibili in parte grazie alla disponibilità di progestinici ad elevata attività antigonadotropica ed in parte grazie all'utilizzo di nuovi regimi di somministrazione della pillola. In uno studio di Rosmanith e coll. (6) è stato infatti chiaramente dimostrato che lo score di Hogland, un insieme di parametri che valutano l'attività ovarica, è

molto più basso quando 20 mcg di EE sono associati al desogestrel piuttosto che al NETA. In altri termini, anche bassissime dosi di EE come 20 mcg sono in grado di assicurare un'ottima soppressione dell'attività ovarica, purché associate a progestinici con elevata attività antigonadotropica.

Quindici mcg di EE è la dose più bassa di estrogeni attualmente utilizzata nella contraccezione orale. L'efficacia contraccettiva di questa formulazione è garantita sia dalla sua associazione al gestodene (60 mcg), progestinico dotato di elevata attività antigonadotropica; sia dalla nuova modalità di somministrazione. Le pillole vengono infatti assunte per 24 giorni e non per 21, abbreviando così l'intervallo di sospensione. Questo intervallo è importante ai fini della sicurezza contraccettiva di ogni CO. Esso rappresenta un periodo "critico" in cui l'ovaio può presentare una certa attività follicolare che, se non adeguatamente soppressa, potrebbe esitare in una ovulazione. Nel 1999 Sullivan e coll. (7) hanno confrontato l'attività ovarica presente nei giorni di sospensione della pillola durante contraccezione con 15 mcg di EE associato a 60 mcg di gestodene somministrati per 21 o 24 giorni. Ne risulta che quando l'intervallo viene ridotto da 7 a 4 giorni, il diametro del follicolo, i livelli di estradiolo, di progesterone e di LH sono tutti indicativi di una ottima inibizione dell'attività ovarica rispetto a quanto accade quando viene mantenuto un intervallo di 7 giorni. La riduzione di questo intervallo assicura una ottimale soppressione dell'attività ovarica pur in presenza di dosi molto basse di steroidi.

Al momento attuale c'è una tendenza generale a prescrivere pillole contenenti 20 mcg o 15 mcg di EE. Di fronte ad un uso sempre più crescente della contraccezione orale con formulazioni a bassissimo dosaggio è sensato avere chiari alcuni punti. La progressiva riduzione della dose di EE fino a livelli minimali potrebbe infatti superare un livello soglia di accettabilità oltre il quale si rischia di perdere i benefici della contraccezione orale per vedere invece comparire una serie di effetti non desiderati legati alle dosi eccessivamente basse che vengono utilizzate. Importante è pertanto valutare se la riduzione della dose di EE fino a valori <30 mcg sia in grado di assicurare ugualmente una ottimale soppressione della attività ovarica; e se le bassissime dosi di EE causino la comparsa di inadeguate fluttuazioni ormonali nei giorni di sospensione ("tablet free period"). In caso affermativo, la comparsa di tali eventi potrebbe portare ad una riduzione della efficacia contraccettiva e alla comparsa di sanguinamenti irregolari ("spotting" e/o "breakthrough bleeding - BTB").

Se le formulazioni a bassissimo dosaggio devono diventare i composti di prima scelta, è importante stabilire se rispetto ai preparati a maggiore contenuto estrogenico esse mantengono la stessa efficacia contraccettiva, determinano una comparsa minore di effetti collaterali, mantengono inalterati i benefici non-contraccettivi, e infine, hanno gli stessi rischi dei CO con >30 mcg di EE.

L'indice di Pearl, cioè il numero di gravidanze per 100 donne-anno di trattamento è un metodo standard per calcolare l'efficacia di un contraccettivo. L'efficacia contraccettiva dei CO con 15 e 20 mcg di EE, misurata mediante l'indice di Pearl, è compreso nel range di 0.07-0.88, risultando sovrapponibile a quella di CO con 30 mcg di EE (0.06-0.88) (8, 9). Pertanto, anche 15 e 20 mcg di EE garantiscono verosimilmente un'ottima efficacia contraccettiva.

Il controllo del ciclo è un parametro importante nel condizionare l'uso della pillola. I sanguinamenti irregolari sono infatti una delle cause più importanti di interruzione dei CO (1). Il rischio di interruzione della pillola a seguito di sanguinamenti irregolari è 1.9 (1).

Sia gli estrogeni che i progestinici sono importanti nel determinare il controllo del ciclo. La riduzione della dose di EE può portare a un aumento di perdite ematiche intermestruali se il tipo di progestinico associato non è in grado di esercitare un buon controllo dell'endometrio.

La riduzione della dose a 20 mcg non incide in maniera significativa sul controllo del ciclo. Pillole con 20 mcg di EE associati ai progestinici più recenti hanno infatti dimostrato, nonostante le bassissime dosi, di esercitare un buon controllo del ciclo (8, 10-13). L'incidenza di spotting, calcolata sul numero totale dei cicli, oscilla mediamente tra il 10% e il 13% dei cicli (9, 10). Nell'ambito delle pillole con 20 mcg di EE quelle con gestodene hanno un migliore controllo sui sanguinamenti irregolari rispetto ai preparati con desogestrel (10,9% vs 12,3%) (12). L'incidenza dei BTB è comunque superiore a quella di preparati che contengono 30 mcg di EE (dal 7% al 9% a seconda degli studi) (9, 11) (Fig. 1). Nel complesso l'incidenza di queste perdite risulta comunque bassa e clinicamente accettabile tanto da non influenzare in maniera sensibile l'assunzione della pillola e portare alla sua interruzione. Inoltre, l'incidenza delle perdite ematiche irregolari risulta concentrata nei primi 3 cicli (con una marcata riduzione della loro comparsa nei cicli successivi) e raggiunge un plateau dopo circa 6 mesi.

La riduzione della dose di EE a 15 mcg sembra avere una ripercussione maggiore sul controllo del ciclo (Fig. 1). Fruzzetti e coll. (14) su più di 600 cicli hanno evidenziato che lo spotting era presente nel 12.7% dei cicli. In uno studio controllato di confronto tra un preparato contenente 20 mcg EE e desogestrel ed un preparato contenente 15 mcg e desogestrel (8), lo spotting era presente rispettivamente nel 14% e nell'11% dei cicli. L'incidenza di perdite ematiche irregolari, anche se sicuramente superiore a quella di preparati contenenti almeno 30 mcg di EE, non sembra comunque discostarsi molto da quella dei CO contenenti 20 mcg.

Superiore invece è risultata la comparsa di amenorrea per i 15 mcg-CO. L'incidenza oscilla dal 3,17 al 7% (calcolata sul numero totale dei cicli) per il preparato con 15 mcg e dal 1,5% al 3,2% per i CO con 20 mcg (8, 9, 13, 14).

La riduzione di EE si è associata ad una bassa incidenza di effetti collaterali. In particolare, tensione mammaria, cefalea e nausea sono meno frequenti nelle pazienti che assumono formulazioni a bassissimo dosaggio. Il passaggio da 20 a 15 mcg di EE sembra aver comportato una ulteriore riduzione di questi sintomi fino alla scomparsa di alcuni di questi.

Studi recenti hanno anche dimostrato che le formulazioni con 20 mcg e ancora di più con 15 mcg non sono associate ad aumento di peso clinicamente rilevante (7-14). L'assenza di effetti importanti delle pillole con 20 mcg di EE sul peso corporeo è stata anche dimostrata valutando le variazioni della massa grassa e magra durante un anno di assunzione di CO-20 mcg e gestodene (15). Mediamente non vi è stato nessun incremento di peso e nessuna variazione significativa né della massa grassa né del contenuto dei liquidi. Nei soggetti che hanno avuto un aumento di peso (25%) (da un minimo di 1 kg ad un massimo di 3.5 Kg in un anno), l'analisi impedenzometrica non mostrava in questi soggetti un effetto specifico del farmaco né sulla massa grassa né sul contenuto di liquidi intra ed extracellulare. Lo stesso progestinico gestodene associato a 30 mcg di EE ha invece causato un aumento significativo della massa grassa nel 30.6% delle donne che avevano assunto il preparato per solo 6 mesi (16). Si conclude che i CO con 20 mcg di EE hanno effetti minori e trascurabili sul peso corporeo.

REGIMI DI SOMMINISTRAZIONE

I nuovi cambiamenti in contraccezione orale riguardano soprattutto il regime di somministrazione. L'alternativa infatti alla somministrazione classica orale combinata ciclica monofasica o trifasica consiste nella somministrazione in regime continuo della pillola, cioè con tablet intervall free ogni tre, sei o più mesi. Tale regime di somministrazione sembra utile soprattutto nel trattamento della dismenorrea e della sintomatologia premestruale e trova consensi in quelle donne la cui attività lavorativa, sportiva, di coppia possano in qualche modo essere limitate dalla mestruazione.

Altro cambiamento della modalità di somministrazione riguarda anche l'inizio dell'assunzione della pillola. Generalmente l'assunzione della prima compressa dei contraccettivi orali avviene con il primo giorno del ciclo. Westhoff e coll. (17) hanno invece proposto il cosiddetto "quick start method": la somministrazione della prima pillola avviene in occasione della visita ginecologica indipendentemente dalla fase del ciclo della paziente dopo che questa ha eseguito un test di gravidanza sulle urine con esito negativo. Risultati di uno studio retrospettivo conferma che le donne a cui viene somministrata la prima pillola dallo stesso ginecologo in ambulatorio ne continuano l'assunzione nei mesi successivi e sono più aderenti al corretto schema di assunzione della stessa.

NUOVE VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Per ottenere la massima efficacia contraccettiva di un metodo come quello ormonale è importante ottenere la massima compliance da parte della donna e quindi rendere il metodo contraccettivo semplice e pratico da utilizzare, nonché capace di ottenere un buon controllo del ciclo. L'efficacia contraccettiva della pillola dipende per la massima parte da una corretta assunzione giornaliera. Da uno studio effettuato da Rosemberg MJ e coll. (18) il 47 % delle donne che fanno uso di pillola si dimenticano di assumere una o più pillola ad ogni ciclo. Al fine di minimizzare le dimenticanze o gli errori nell'assunzione che tanta parte giocano nella failure della pillola sono stati formulati contraccettivi ormonali che sfruttano vie di somministrazione non orale e che dismettono steroidi per periodi più prolungati. Si tratta dei metodi di somministrazione transdermica, come gli impianti sottocutanei o il cerotto; intravaginale, come l'anello vaginale; intrauterina, come dispositivo intrauterino (IUS-intrauterine system) con rilascio di levonorgestrel (LNG). La durata di dismissione degli steroidi in ognuno di questi metodi contraccettivi è protratta per 7 gg e 28 gg, rispettivamente nel il cerotto e nell'anello vaginale fino a raggiungere e superare la durata di uno o più mesi per gli impianti sottocutanei e lo IUS-LNG. Elemento importante da evidenziare è lo shunt del metabolismo di primo passaggio epatico che accomuna tutte le vie di somministrazione non orale dei contraccettivi ormonali. Ciò evita infatti gli effetti collaterali epato-indotti come ad esempio l'interferenza con farmaci co-somministrati come antiiplettici, alcuni psicofarmaci e alcuni antibiotici, l'interferenza con il metabolismo lipidico, e l'induzione della sintesi di alcuni fattori della coagulazione.

IMPIANTI SOTTOCUTANEI

Gli impianti sottocute sono dispositivi a rilascio continuo di molecole progestiniche. La presenza del solo progestinico rende tali dis-

positivi adatti per quelle donne nelle quali esiste la controindicazione all'uso di estrogeni sintetici. Va a questo proposito ricordato che i preparati con soli progestinici in generale devono essere usati con cautela nelle donne con calcolosi della colecisti (Categoria 2 del WHO). Molti sono stati i progestinici studiati per la formulazione di dispositivi sottocute ma attualmente solo il levonorgestrel e l'etonorgestrel hanno soddisfatto i requisiti farmacodinamici necessari al fine di ottenere una protezione contraccettiva tramite tale via di somministrazione.

Il dispositivo sottocute che dismette Levonorgestrel (Norplant) è costituito da 6 capsule in materiale plastico ciascuna delle quali contiene 36 mg di tal progestinico. La dismissione ormonale e di conseguenza anche l'effetto contraccettivo perdura fino a 5 anni dopo il suo inserimento. L'altro dispositivo sottocutaneo (Implanon), è costituito da un unico bastoncino di 40 mm di lunghezza e 2 mm di diametro e rilascia etonorgestrel. La quantità di etonorgestrel dimessa dal dispositivo decresce nel tempo dopo l'inserimento: 60-70 mcg/die durante il primo mese dopo l'inserimento fino a 30 mcg/die al terzo anno dopo l'inserimento (19). La validità contraccettiva di questo secondo dispositivo è triennale.

Il meccanismo d'azione principale dell'Implanon è l'inibizione dell'ovulazione mentre il Norplant agisce soprattutto inducendo un aumento della viscosità del muco cervicale. Entrambi i metodi offrono elevata sicurezza contraccettiva: Indice di Pearl pari a 1,1 per il Norplant (20) e, ancora maggiore, pari a 0, 11 per l'Implanon (21). Entrambi i metodi offrono elevata sicurezza contraccettiva: Indice di Pearl pari a 1,1 per il Norplant (20) e, ancora maggiore, pari a 0, 11 per l'Implanon (21).

Affandi e coll (22) hanno confrontato il profilo mestruale dell'Implanon e del Norplant nell'arco di 90 giorni. Prima di parlare di profilo mestruale indotto dal dispositivo è comunque necessario ricordare che nella contraccezione con il solo progestinico, non esistendo l'emorragia da sospensione, generalmente non viene rispettata la ciclicità mestruale di 28 gg come comunemente avviene con l'uso della pillola. In questo studio l'amenorrea (assenza di bleeding in un intervallo di 90 gg) era riportata nel 20,8% delle Implanon users e nel 4,4% delle Norplant users ($p < 0,0001$); bleeding/spotting (B/S) frequente (6 o più episodi di B/S) è stato evidenziato nel 6% delle Implanon users e nel 3,5% delle Norplant users; bleeding/spotting infrequente (1 o 2 episodi di B/S) nel 26,1% e nel 21,4% rispettivamente delle Implanon users e della Norplant users; bleeding prolungato (quando il sanguinamento si protrae per 14 o più gg) è stato evidenziato nel 11,8% delle Implanon users e nel 8,5% delle Norplant users.

L'acne rappresenta uno dei possibili eventi avversi minori dei dispositivi sottocutanei. Negli studi comparativi Implanon/Norplant analizzati da Urbancsek (23) la comparsa di acne in donne non affette prima dell'impianto e l'aggravamento di un acne già presente si è verificato nel 18,5% delle Implanon users e nel 22,3% delle Norplant users. Le variazioni di peso sono dell'ordine di quelle che una donna può avere normalmente in un intervallo di 3 anni e del tutto paragonabile all'oscillazioni che si osservano con l'uso di metodi contraccettivi non ormonali. L'applicazione e la rimozione del dispositivo sembrano essere più semplici per l'Implanon rispetto al Norplant come dimostrano i tempi richiesti per tali procedure: 1,1 min e 4,3 min (valori medi) per l'inserimento rispettivamente dell'Implanon e del Norplant, 2,6 min e 10,2 min per la rimozione rispettivamente dell'Implanon e del Norplant (24).

CEROTTO

Il cerotto transdermico dismette entrambi gli steroidi, etinilestradiolo e il progestinico. Questa via di somministrazione consente di saltare il primo ciclo entero-epatico e di evitare oscillazioni giornaliere dei livelli di steroidi circolanti le cui concentrazioni risultano pertanto costanti. I dati fino ad ora disponibili riguardano un cerotto che dismette giornalmente e per 7 gg consecutivi, 20 mg di etinilestradiolo e 150 mg di norgelstromina, il principale metabolita attivo del norgestimate. Ogni cerotto ha durata monosettimanale (25). Lo schema classico prevede l'applicazione di un cerotto la settimana per tre settimane, seguite da una settimana di interruzione. L'efficacia contraccettiva riportata è pari a 0.83%, sovrapponibile a quella dei contraccettivi orali. L'incidenza di sanguinamenti irregolari è più elevata nel primo ciclo di assunzione (17% nelle users) e si riduce nei cicli successivi (7,3% al 6° mese e 9,2% al 13° mese) (26). In un trial clinico di confronto tra il cerotto e una pillola trifasica contenente levonorgestrel associato a EE, effettuato su 1.417 donne, Audet e coll (25) hanno osservato una frequenza significativamente superiore ($p < 0.001$) di sanguinamenti irregolari durante i primi due cicli nelle donne che facevano uso del cerotto rispetto alle donne che utilizzavano la pillola (al primo ciclo 18,3% delle donne che utilizzavano il cerotto vs 11,4% delle donne che utilizzavano la pillola). Nei cicli successivi, l'incidenza dello spotting nel gruppo delle donne trattate con il cerotto era sovrapponibile a quella osservata nelle donne trattate con la pillola, nonostante il minore contenuto estrogenico del cerotto.

Per quanto concerne gli effetti indesiderati l'incidenza della nausea e del vomito nei due gruppi era sovrapponibile (circa 20% delle donne) (25, 27) mentre nel gruppo che utilizzava il cerotto è stata evidenziata un'incidenza di tensione mammaria superiore (19%) rispetto alle donne che facevano uso della pillola (13%; $p < 0.001$). Ugualmente più elevata è risultata l'incidenza di dismenorrea: 13.3% verso 9.6%. Reazioni nel sito di applicazione del cerotto sono stati riportati nel 20% delle pazienti. L'interruzione del metodo a causa di tale problema è comunque risultata molto bassa (1.8%-2.6% dei soggetti) (25-26).

Dati relativi all'adesione del dispositivo sulla cute estrapolati da uno studio basato sull'applicazione complessiva di 70.000 cerotti, dimostrano che solo una percentuale pari al 4,7% di essi deve essere sostituito in seguito al distacco parziale o totale (27). Tra le donne che praticavano sport meno del 2% dei cerotti sono stati sostituiti a causa di un distacco. E' comunque importante istruire bene la paziente sulla modalità di applicazione del cerotto consigliando l'applicazione sulla cute accuratamente deteresa, asciutta e priva di crema o simili.

È attualmente in studio un altro cerotto contenente 1,9 mg di gestodene e 0,9 mg o 0,6 mg di etinilestradiolo.

ANELLO VAGINALE

Una via alternativa di somministrazione degli steroidi a scopo contraccettivo è quella vaginale (28). Attualmente è disponibile un anello vaginale in materiale plastico che dismette giornalmente 120 mg di etonorgestrel e 15 mg di etinilestradiolo. L'etonorgestrel, il progestinico contenuto nell'anello, è il derivato attivo del già conosciuto desogestrel. L'associazione di tale progestinico con basse dosi di etinilestradiolo determina un controllo ottimale del ciclo ed una buona efficacia contraccettiva pari ad un indice di Pearl di 0.65 (29).

I vantaggi dell'anello vaginale rispetto ai contraccettivi orali sono numerosi e per la maggior parte conseguenti alla modalità di assorbimento.

Come anche per la via transdermica, il fatto che gli steroidi vengano assorbiti direttamente dalla mucosa vaginale esclude eventuali oscillazioni seriche degli stessi secondarie a problematiche gastro-intestinali; pertanto episodi occasionali di vomito e diarrea non influenzeranno l'efficacia contraccettiva del preparato. Donne con malattie infiammatorie intestinali croniche o malattie da malassorbimento, potranno giovare di un'arma contraccettiva in più (30). Dopo l'inserimento in vagina, il cerotto è capace di inibire l'attività ovarica per 35 giorni. Nella pratica clinica viene comunque consigliata la rimozione dopo 21 giorni. Un nuovo anello verrà reinserito dopo 7 giorni. Nel caso di un ritardo fino a 4 giorni nell'inserimento in vagina, dopo 3 giorni dalla sua applicazione l'anello è nuovamente in grado di arrestare la crescita di un follicolo e di riassicurare l'effetto contraccettivo (31).

In termini di controllo del ciclo, l'anello vaginale nonostante il basso contenuto estrogenico, presenta una frequenza di sanguinamenti irregolari molto bassa ($< 5\%$ dei cicli). Il controllo del ciclo è risultato migliore di quello offerto da un contraccettivo orale contenente 30 mcg EE associato a levonorgestrel (32). Durante il primo ciclo d'uso i sanguinamenti irregolari nelle donne che avevano fatto uso dell'anello si sono verificati in una percentuale di casi significativamente minore rispetto all'incidenza degli stessi che si verifica in donne che assumono la pillola (rispettivamente 2,6% e 38%; $p < 0,001$).

L'uso dell'anello vaginale si associa ad una bassa incidenza di effetti collaterali. Su un totale di circa 18000 cicli la nausea era presente nel 2.8% dei cicli, la cefalea nel 6.6% dei cicli e tensione mammaria nel 1.9% dei cicli. Vaginiti sono state riportate nel 5% dei cicli, leucorrea nel 5.3%. L'incidenza di tali sintomi è risultata del tutto sovrapponibile a quella di donne che utilizzavano un contraccettivo orale. Uno studio condotto su 59 donne che hanno fatto uso dell'anello per un periodo compreso tra 21 e 56 gg ha confermato l'assenza di cambiamenti significativi della flora batterica vaginale sia in termini quantitativi che qualitativi né ha dimostrato alcuna superiore incidenza rispetto alla popolazione normale di infezioni batteriche vaginali (33). Sensazione di corpo estraneo in vagina e espulsioni sono state riportate nel 3.8% dei cicli (29). La percentuale di donne che hanno sospeso il trattamento a causa di problemi inerenti al tipo di contraccettivo ormonale è risultata pari a solo il 2,5% delle utilizzatrici (29).

Studi osservazionali non dimostrano alcun effetto dell'anello sulla cervice uterina come dimostrano la normalità del Pap Tests e dei reperti colposcopici.

Un aspetto interessante è quello osservato da Bjarnadottir e coll. (32) che confrontando l'impatto di una pillola (EE 30 mcg/LNG 150 mcg) e dell'anello sulla libido hanno evidenziato la completa assenza di interferenza nelle donne che utilizzavano l'anello mentre si è osservata una riduzione della libido nel 8-9% delle donne che facevano uso della pillola.

IUS CON RILASCIO DI LEVONORGESTREL (IUS-LNG)

Si tratta della cosiddetta contraccezione meccanica, realizzata mediante la collocazione in cavità uterina di dispositivi chiamati comunemente "spirale" (IUD). Questi dispositivi per la maggior

parte costituiti da materiale plastico, possono contenere o non sostanze farmacologicamente attive che ne incrementano l'efficacia contraccettiva. Pertanto gli IUD si distinguono in medicati e non medicati. I dispositivi medicati possono rilasciare il rame, il progesterone o il levonorgestrel.

La protezione contraccettiva dipende in primo luogo dalla presenza di un corpo estraneo in utero che determina una risposta infiammatoria sterile. Si viene pertanto a creare un ambiente ostile all'annidamento dell'embrione. A questo meccanismo d'azione, comune a tutti i tipi di IUD, se ne associano altri di volta in volta diversi a seconda della sostanza dismessa dal dispositivo. Così lo IUD al rame si avvale delle modificazioni biochimiche e morfologiche dell'endometrio e del muco cervicale. Lo IUD al progesterone induce la decidualizzazione dell'endometrio e l'atrofia delle ghiandole endometriali, inibisce la capacitazione dello spermatozoo e ne ostacola la sopravvivenza, e determina un ispessimento del muco cervicale.

Il sistema intrauterino (IUS) al levonorgestrel è costituito da una piccola struttura (32 mm) a forma di T in polietilene che dismette costantemente basse quantità di levonorgestrel (20 mg/die) per una durata di 5 anni consecutivi.

Lo IUS al levonorgestrel integra in sé IUD e pillola prendendo vantaggi da entrambi: dalla pillola: efficacia, ridotto bleeding, ridotto dolore mestruale, ridotta incidenza di PID; dallo IUD: non richiede assunzione giornaliera, è un metodo di lunga durata, reversibile, non contiene estrogeni.

L'efficacia contraccettiva dello IUS al levonorgestrel valutata in oltre 12.000 anni-donna ha mostrato un indice di Pearl complessivo di 0.14 dunque minore di quello dello IUD al rame (IUD al rame-200: indice di Pearl 3%; IUD al rame-380A: 0.5-0.8%) (34). Il rischio di gravidanze ectopiche è tra i più bassi di tutti i metodi contraccettivi (0.02 per 100 anni-donna in 5 anni) (35).

Lo IUS-LNG ha effetti sul ciclo diversi da quelli riportati con gli altri IUD. Dopo un aumento dei sanguinamenti ematici intermestruali comune nei primi mesi dopo l'inserimento, lo IUS-LNG

porta ad una progressiva riduzione, anche marcata, della durata del flusso e/o delle eventuali perdite ematiche intermestruali. Lo IUS-LNG riduce infatti il numero di giorni di flusso mestruale nella donna con perdite normali (36) e, dopo un anno di utilizzo, la durata delle mestruazioni può essere inferiore ad un giorno. Circa il 20% delle donne che usano il dispositivo indicato presentano amenorrea, intesa come assenza di perdite nei precedenti 90 giorni. Circa il 35% delle utilizzatrici riferisce un miglioramento della dismenorrea (37). In conseguenza della potente azione endometriale determinata dal rilascio locale di levonorgestrel (38), l'endometrio non risponde più agli estrogeni endogeni. Si ritiene che ciò possa essere mediato dall'azione regolatrice degli alti tassi locali del progestinico sui recettori endometriali degli estrogeni (39). L'emorragia prodotta da un tale endometrio a riposo è di intensità e durata minore al normale e può anche cessare completamente (amenorrea endometriale) tornando ad essere del tutto normale alla rimozione. Pertanto vi è attualmente indicazione all'uso terapeutico in caso di menorragia. L'incidenza di malattie infiammatorie pelviche (PID) è minima con lo IUS-LNG (a 5 anni il tasso è inferiore a 1 per 100 anni donna) (40). Il mantenimento della capacità riproduttiva è un parametro determinante per l'accettazione di un metodo contraccettivo, in particolare per i metodi di lunga durata quale è lo IUS-LNG. Numerosi studi confermano che la fecondità ritorna rapidamente alla norma dopo la sua rimozione con una percentuale di concepimenti a 12 mesi del 79-96% (41).

Il suo uso anche se ovviamente indicato in tutte le classi di età trova, per lo meno nel nostro paese, una indicazione preferenziale nell'età riproduttiva avanzata. Studi recenti effettuati in donne in perimenopausa indicano anche l'impiego di questo tipo di IUS nella prevenzione della proliferazione endometriale eventualmente indotta dalla somministrazione transdermica di estradiolo (42), rappresentando pertanto un ottimo presidio da tenere presente anche in corso di terapia ormonale sostitutiva nelle donne in menopausa.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:577-82.
- 2) Chasan-Taber L, Stampfer MJ. Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 1998; 128:467-77.
- 3) Rosenberg L, Palmer JR, Sands MI, et al. Modern oral contraceptives and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:707-15.
- 4) Lewis MA. Myocardial Infarction and stroke in young women: what is the impact of oral contraceptives? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:S68-S77.
- 5) Lidegaard O. Thrombotic diseases in young women and the influence from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:S62-S67.
- 6) Rossmanith WG, Steffens D, Schramm G. A comparative randomized trial on the impact of low-dose oral contraceptives on ovarian activity, cervical permeability, and endometrial receptivity. *Contraception* 1997; 56:23-30.
- 7) Sullivan H, Furniss H, Spielmann D, et al. Open-label comparison of the effects of a 21-day and a 24-day regimen of gestodene 60 mcg/ethinyl oestradiol 15 mcg on ovulation. Presented at the 5th Congress of the European Society of Contraception, Prague, June 1998.
- 8) Poindexter A. The emerging use of the 20-mcg oral contraceptive. *Fertil Steril* 2001; 75:457-65.
- 9) Gestodene Study Group 324. Cycle control, safety and efficacy of a 24-day regimen on gestodene 60 mcg/ethinyl oestradiol 15 mcg and a 21-day regimen of desogestrel 150 mcg/ethinyl oestradiol 20 mcg. *Eur J Contr Reprod Health Care* 1999; (suppl 2) 4:17.
- 10) Endrikat J Short M. A 12-month comparative investigation of reliability, cycle control and tolerance with low-dose oral contraceptives containing 20 mcg ethinylestradiol and either 75 mcg gestodene or 150 mcg desogestrel, in "The new option in low dose oral contraception- expanding the choice", edited by R. Lopes and SR Killick, The Parthenon Publishing Group 1995, p 37.

- 11) Hite RC, Bannemerschult R, Fox-Kuchenbecker P, et al. Large observational trial of a new low-dose oral contraceptive containing 20 mcg ethinylestradiol and 100 mcg levonorgestrel (Miranova) in Germany. *Eur J Contr Reprod Health Care* 1999; 4:7-13.
- 12) Endrikat J, Muller U, Dusterberg B. A 12-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 mcg ethinylestradiol/ 75 mcg gestodene and 30 mcg ethinylestradiol/ 75 mcg gestodene, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 1997; 55:131.
- 13) Serfaty D, Vree ML. A comparison of the cycle control and tolerability of two ultra low dose oral contraceptives containing 20 mcg ethinylestradiol and either 150 mcg desogestrel or 75 mcg gestodene. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 1998; 3:179-89.
- 14) Fruzzetti F, Genazzani AR, Ricci C, et al. A 12-month clinical investigation with a 24-day regimen containing 15 mcg e thinylestradiol plus 60 mcg gestodene with respect to haemostasis and cycle control. *Contraception* 2001; 63:303-7.
- 15) Fruzzetti F, Ricci C, Bersi C, et al. Effects on body weight and body composition of a new monophasic oral contraceptive containing gestodene and 20 mcg ethinylestradiol, *Gynecological Endocrinology, Book of abstract, 2000, 14, supplement n°2.*
- 16) Reubinoff BE, Grubstein A, Meirou D, et al. Effects of low dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition and fat distribution in young women, *Fertil Steril* 1995; 63:516-21.
- 17) Westhoff C, Kerns J, Morroni C, et al. Quick start: novel oral contraceptive initiation method. *Contraception.* 2002; 66:141-5.
- 18) Rosenberg MJ, Waugh MS, Burnhill MS. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect* 1998; 30:92-104.
- 19) Huber J, Wenzl R. Pharmacokinetics of Implanon. *Contraception* 1998; 58:85S-90S.
- 20) Sivin I, International experience with Norplant and Norplant-2 contraceptives. *Stud Fam Plann*, 1988; 19:81-94.
- 21) Croxatto HB, Makarainen L, The pharmacodynamics and efficacy of Implanon. An overview of the data. *Contraception* 1998; 58:91S-97S.
- 22) Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* 1998; 58:99S-107S.
- 23) Urbancsek J, An integrated analysis of nonmenstrual adverse events with Implanon. *Contraception* 1998; 58: 106S-115S.
- 24) Mascarenhas L, Insertion an Removal of Implanon. *Contraception* 1998; 58:79S-83S.
- 25) Audet MC, Moreau K, Koltun WD, et al, Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:2347-54.
- 26) Smallwood GH, Meador ML, Lenihan JP, et al. Efficacy and safety of a transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol* 2001;98:799-805.
- 27) Ortho Evra (Norelgestromin/Ethinyl Estradiol Transdermal System). Prescribing information. Raritan, NJ: Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc; 2001.
- 28) Weisberg E, Fraser IS, Lacarra M, et al. Efficacy, bleeding patterns, and side effects of a 1-year contraceptive vaginal ring. *Contraception* 1999; 59:311-8.
- 29) Roumen FJ, Apter D, Moulders TM, t al. Efficacy, tolerability, and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonorgestrel and ethinyl oestradiol. *Human Reprod* 2001; 16:469-75.
- 30) Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonorgestrel and ethinyl oestradiol released from a combiened contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:233-42.
- 31) Mulders TM, Dieben TO. Use of the novel combined contraceptive vaginal ring Nuvaring for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001; 75:865-70.
- 32) Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylloestradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:389-95.
- 33) Davies GC, Feng LX, Neweton JR, et al. The effects of a combined contraceptive vaginal ring ethinyl oestradiol and 3-ketodesogestrel on vaginal flora. *Contraception* 1992;45:511-8.
- 34) Sivin I, Schdmidt F. Effectiveness of IUDs: a review. *Contraception* 1987; 36:55-84.
- 35) Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (NOVA-T) IUDs during five years of use: a randomised comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.
- 36) Nilsson CG, Lahteenmki PLA, Luukkainen T. Levonorgestrel plasma concentrations and hormone profiles after insertion and after one year of treatment with a levonorgestrel-IUD. *Contraception* 1980; 21:225-33.
- 37) Nilsson CG, Luukkainen T, Diaz J, et al. Clinical performance of a new levonorgestrel releasing intrauterine device. A randomised comparison with NOVA T-copper device. *Contraception* 1982; 25:345-56.
- 38) Silverberg SG, Haukkamaa M, Arko H, Nilsson CG, Luukkainem T. Endometrial morphology during long-term use of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *International Journal of Gynecological Pathology* 1986; 5:235-41.
- 39) Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, et al. Five years' experience with levonorgestrel releasing IUDs. *Contraception* 1986; 33:139-48.
- 40) Anon. Does infection occur with modern intrauterine device? *Lancet* 1992; 339:783-4.
- 41) Belhadj H, Sivin I, Diaz S, et al. Recovery of fertility after use of the levonorgestrel 20 mcg/d or copper T 380Ag intrauterine device. *Contraception* 1986; 34:261-7.
- 42) Andersson K, Mattsson LA, Rybo G, e al. Intrauterine release of levonorgestrel: a new way of adding progestogen in Hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 79:963-7.