

# CONTRACCEZIONE ORMONALE NELLA PREMENOPAUSA

Giuliano Fabiani, Monica Della Martina, Diego Marchesoni

Clinica Ostetrico-Ginecologica, Policlinico Universitario di Udine

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Diego Marchesoni

Clinica Ostetrico-Ginecologica, Policlinico Universitario di Udine

Piazzale S. Maria della Misericordia, 15 - 33100 Udine

tel: +39 0432 559635; fax: + 39 0432 559641; e-mail: marchesoni@uniud.it

## ABSTRACT

The period preceding menopause is characterized by menstrual irregularities such as unpredictable ovulation and dysfunctional uterine bleeding (DUB). During perimenopause pregnancy is often unintended and unwanted. Hormonal contraception provides noncontraceptive benefits including decreasing in dysfunctional uterine bleeding, a relief from vasomotor symptoms, maintenance of bone mineral density, a reduced endometrial, ovarian and colorectal cancer risk. Estroprogestinic contraception is safe for healthy non-smoking women over 35 years of age. The levonorgestrel-releasing IUD is a good option for women with DUB.

**Key words:** *perimenopause, oral contraceptives, dysfunctional uterine bleeding*

## RIASSUNTO

Il periodo che precede la menopausa, pur essendo caratterizzato da cicli mestruali irregolari, mantiene in ogni modo la fertilità femminile con una frequenza ovulatoria ridotta, e imprevedibile rispetto all'età giovanile. Spesso la gravidanza in premenopausa è un evento inatteso e indesiderato. La contraccezione ormonale garantisce dei benefici non contraccettivi, quali la riduzione dei sanguinamenti uterini disfunzionali, il miglioramento della sintomatologia vasomotoria, il mantenimento della massa ossea, la riduzione del cancro dell'endometrio, dell'ovaio e del colon-retto. La contraccezione estro-progestinica non è controindicata nella donna sana sopra i 35 anni, non fumatrice. Il dispositivo intrauterino con rilascio di Levonorgestrel è una valida alternativa nelle pazienti con alterazioni del ciclo a carattere menometrorragico.

**Parole chiave:** *perimenopausa, sanguinamenti uterini disfunzionali, contraccettivi orali*

## INTRODUZIONE

La premenopausa è il periodo di transizione che precede di circa 5 anni la menopausa, caratterizzato da irregolarità mestruali (oligo-polimenorrea, menometrorragie, menorragie) (1) conseguenti a una progressiva riduzione dell'attività follicolare ovarica, da sintomatologia vasomotoria e disturbi psicologici. I cicli mestruali possono essere anovulatori, ma anche con fase luteale insufficiente, associati a una condizione di iperestrenismo relativo, aggravata dall'aumento degli androgeni prodotti dall'ovaio. La fertilità viene comunque mantenuta, anche se cala in modo bi-esponenziale all'età: lenta riduzione tra i 20 e 35 anni, seguita da una rapida caduta nei 10 anni seguenti (2); tra i 27-29 anni la probabilità di una gravidanza per ogni ciclo è circa il 30%, mentre si dimezza tra i 35-39 anni (3). Il tasso di donne infertili aumenta con l'età: 3,5% a 25 anni, 33% a 40 anni fino all'87% alla soglia dei 45 anni (4). La gravidanza in premenopausa non è scevra da rischi: la mortalità materna nelle donne oltre i 35 anni è 4 volte maggiore rispetto alle donne di 20-34 anni (5), oltre il 50% delle gravidanze esitano in aborto (6), la mortalità perinatale raddoppia con il raddoppiare dell'età materna, inoltre aumenta anche il tasso delle cromosomopatie (7). Per questi motivi ed anche per motivi socio-familiari il 51% delle gravidanze sopra i 40 anni sono indesiderate, e di

queste il 65% vengono interrotte (8). Ne consegue che la donna in questa fase di transizione ha ancora bisogno di una contraccezione sicura. Il meccanismo contraccettivo più diffuso nelle donne sopra i 35 anni negli USA è la sterilizzazione tubarica (9), a causa dello scetticismo da parte delle donne e dei medici verso una contraccezione ormonale in questa fascia di età, temuta per l'aumento del rischio cardiovascolare associato ai contraccettivi orali di I generazione evidenziato dagli studi epidemiologici degli anni '70 (10) e attualmente messi in discussione.

Fino a pochi anni fa per contraccezione ormonale si intendevano unicamente i contraccettivi orali, attualmente invece vi è un'ampia gamma di formulazioni ormonali a scopo contraccettivo: anello vaginale a rilascio estroprogestinico (etonogestrel 120 µg/die e etinilestradiolo 15 µg/die) mensile, patch a rilascio estroprogestinico (norelgestromin 150mg/die e etinilestradiolo 20 µg/die) settimanale, iniezioni mensili (25 mg MAP e 5 mg estradiolo cipionato), impianti sottocutanei progestinici e il sistema intrauterino al levonorgestrel (LNG-IUS). Il razionale per una contraccezione ormonale in premenopausa è molteplice, offre vari benefici e con l'avvento delle nuove formulazioni può essere personalizzata.

Solo il 4% delle donne tra i 45-50 anni negli USA utilizzano la contraccezione orale (11). I motivi di diffidenza verso tale approccio in questa età sono la paura del cancro, della malattia cardiovascolare e l'incremento

ponderale (12-13). Uno dei principali vantaggi della contraccezione orale (CO), indicazione possibile a ogni età e soprattutto in premenopausa, è la regolarizzazione dei cicli mestruali. Le menorragie sono un problema diffuso in premenopausa la cui risoluzione avviene spesso con l'isterectomia, intervento non scevro di rischi: il tasso di mortalità dell'isterectomia per patologia benigna sotto i 50 anni è di 1 su 2000 donne (14). Già vecchi studi avevano dimostrato l'efficacia dei CO ad alte dosi sui cicli mestruali con una riduzione del flusso del 40-50% (15-16), anche gli studi più recenti con bassi dosaggi (30 µg EE) hanno confermato i risultati precedenti (17-18). Lo studio francese SU.VI.MAX su 6648 donne tra i 35-60 anni ha riportato un'incidenza significativamente minore di anemia sideropenica nelle donne in premenopausa in trattamento con CO (19). I CO a basso dosaggio si sono dimostrati efficaci anche nel trattamento dei sanguinamenti uterini disfunzionali (DUB), quali menometrorragie, metrorragie, oligo-polimenorree. Lo studio di Davis (20) è il primo studio effettuato su 201 donne con cicli anovulatori e DUB che evidenzia un miglioramento soggettivo e obiettivo dei DUBs in più dell'80% delle pazienti trattate con CO a basse dosi (35 µg/die EE e norgestimate, somministrazione trifasica) (Tab. I).

**Tabella I: Miglioramento dei DUBs con CO trifasica 35 µg/die EE e norgestimate vs. placebo**

	Gruppo trattato con CO	Gruppo placebo
<b>Miglioramento obiettivo (%)</b>	<b>81,4</b>	<b>35,8</b>
<b>Miglioramento soggettivo (%)</b>	<b>87,2</b>	<b>45,4</b>

L'85% delle donne in perimenopausa manifesta già la sintomatologia vasomotoria tipica della menopausa, in forme e intensità variabili (21). Tali disturbi potrebbero essere risolti anche dal trattamento ormonale sostitutivo classico senza però garantire una copertura contraccettiva. Camper RF in uno studio randomizzato doppio cieco su 132 donne in perimenopausa ha dimostrato che anche i CO a basso dosaggio (20 µg di EE) sono in grado di ridurre in modo significativo il numero e la severità delle vampate (22). Vi è consenso nell'attribuire all'uso a lungo termine dei contraccettivi orali in premenopausa un ruolo preventivo dell'osteoporosi; i CO in questa fase mantengono la densità minerale ossea rispetto alle donne non trattate (23-24); l'effetto positivo è proporzionale alla durata d'uso (25). Lo studio di popolazione caso-controllo svedese (26) ha valutato l'effetto dei CO in premenopausa sul rischio di sviluppare una frattura d'anca in postmenopausa in una fascia d'età tra 50-81 anni (1327 casi e 3312 controlli): i CO si associano a una riduzione del rischio di frattura del 25% (OR 0.75, IC 0.59-0.96), che aumenta con un utilizzo dopo i 40 anni per almeno 5 anni, con alti dosaggi ( $\geq 50$  µg EE). Anche i bassi dosaggi (20 µg di EE) sono sufficienti al mantenimento della densità minerale ossea in questo periodo transizionale, sia a livello vertebrale (27) che femorale (28). I risultati riguardo l'efficacia dei dosaggi ultra-bassi (15 µg di EE) sono ancora limitati alle donne giovani (29).

I contraccettivi orali rappresentano una valida alternativa contraccettiva in premenopausa anche nel bilancio del rischio oncologico della donna, che aumenta con l'avanzare dell'età. I dati del WHO del 1990 hanno rilevato un raddoppiamento della mortalità per neo-

plasia nelle donne tra i 55-74 anni rispetto a quella tra i 35-54 anni. Dopo la menopausa aumenta l'incidenza del carcinoma della mammella, del colon-retto, dell'endometrio e dell'ovaio. I CO sembrano avere un ruolo protettivo verso lo sviluppo del cancro del colon retto (30), dell'ovaio e dell'endometrio (31), mentre è controversa l'azione sul cancro della mammella (32). I dati recentemente pubblicati da Burkman (32) dimostrano che l'incremento del rischio di carcinoma della mammella nelle donne che usano CO tra i 45-59 anni, per 4 o 8 anni, rispettivamente del 2% o 3%, non è statisticamente significativo contrariamente a quanto associato per l'età giovanile (RR 1.50 e RR 1.73 per 4 e 8 anni). La terza causa di morte per neoplasia tra le donne è rappresentata dal cancro del colon retto (33). Il Nurses' Health Study, studio di coorte, ha rilevato una riduzione del 40% del rischio di cancro del colon-retto dopo 8 anni di uso pregresso di CO (34). Una recente meta-analisi (30) su 9 studi caso-controllo e 2 studi di coorte, conferma il ruolo protettivo dei CO sulla neoplasia del colon retto con un RR di 0.83 (95% CI 0.74-0.95), maggiore per un uso recente (RR 0.46; 95% CI 0.30-0.71), indipendentemente dalla durata d'uso. Il carcinoma dell'endometrio rappresenta il tumore maligno dell'apparato genitale femminile più frequente e nel 70-75% dei casi si sviluppa dopo la men-

opausa in quanto è favorito da un endometrio proliferativo e iperplastico tipico dei cicli anovulatori delle donne con DUB. L'effetto protettivo dei CO nei confronti del cancro dell'endometrio si manifesta già dopo 12 mesi d'uso con una riduzione del rischio del 50%, che arriva all'80% dopo

10 anni d'uso (35-36) e persiste anche dopo 20 anni dalla sospensione (36). Il cancro ovarico è la quarta causa di morte neoplastica nella donna (37) e persiste ancora l'impossibilità di eseguire uno screening per questa malattia, che viene per lo più diagnosticata in stadi avanzati. La letteratura è concorde nell'affermare una riduzione del rischio di sviluppare cancro ovarico del 40% nelle pazienti utilizzatrici di CO per almeno 3 anni (38, 31).

Il fatto che la sterilizzazione tubarica sia ancora il sistema contraccettivo più diffuso nelle donne al di sopra dei 35 anni (9) dimostra quanta diffidenza vi sia da parte delle donne e dei medici nella scelta di una contraccezione estro-progestinica soprattutto per timore di un'aumento del rischio cardiovascolare (trombo-embolismo venoso e trombosi arteriosa). Il rischio tromboembolico venoso (VTE) aumenta con l'età indipendentemente dall'uso di CO: nelle "users" tra i 20-24 anni il tasso di casi di VTE è di 9/100.000 donne/anno, che raddoppia nella fascia di età 40-44 anni (39). Indici di aumentato rischio tromboembolico sono la storia personale positiva e la familiarità, che spesso si associano a disturbi della coagulazione. Il fumo di sigaretta nelle donne di età superiore ai 35 anni costituisce un fattore di rischio molto importante, in quanto aumenta circa di 5 volte il tasso di mortalità cardiovascolare (Tab. II) (40-41). Altri fattori di rischio cardiovascolare indipendente che si sommano all'età sono l'ipertensio-

**Tabella II: Numero di casi di morte cardiovascolare per 100.000 donne anno in relazione all'uso di CO e al fumo in due fasce di età (41).**

	Gruppo trattato con CO	Gruppo placebo
<b>Miglioramento obiettivo (%)</b>	<b>81,4</b>	<b>35,8</b>
<b>Miglioramento soggettivo (%)</b>	<b>87,2</b>	<b>45,4</b>

ne, il diabete e l'alterato metabolismo lipidico. I progestinici di III generazione hanno azione favorevole sul rapporto HDL/LDL (42) e le nuove vie di somministrazione (transvaginale, transdermica) dei contraccettivi sembrano avere un'azione più neutra sul metabolismo lipidico (43). Il WHO, pertanto, ha dichiarato sicuro e appropriato l'uso dei CO  $\geq 35$   $\mu\text{g}$  EE nelle donne di età superiore ai 35 anni, non fumatrici (39). Una valida alternativa ai CO nella donna in perimenopausa ad alto rischio cardiovascolare, in cui è controindicato un trattamento estrogenico, è la pillola o gli impianti a contenuto solo progestinico (44-45). Anche la donna in premenopausa, come la donna giovane, oggi può scegliere, nell'ambito di una contraccezione ormonale estro-progestinica, la via di somministrazione che più si adatta alle proprie abitudini per una migliore compliance: orale, vaginale o trasdermica.

Il sistema ormonale intrauterino a rilascio di Levonorgestrel (LNG-IUD) è una scelta non solo contraccettiva, ma anche terapeutica per la donna in premenopausa con DUB e conseguente anemia (46). La LNG-IUD è in grado di regolarizzare i cicli dopo alcuni mesi dal posizionamento riducendone progressivamente la durata (2-3 giorni) e la quantità, anche se nei primi 2-3 mesi può causare spotting o bleeding, con un tasso di amenorrea del 20% (47). La IUD in que-

sta fascia di età comporta un minor rischio di malattia infiammatoria pelvica (PID), essendo la donna più frequentemente monogama. È importante individuare il momento opportuno per sostituire la contraccezione ormonale con un eventuale terapia ormonale sostitutiva, che non ha efficacia contraccettiva, ma che ha un dosaggio ormonale quattro volte inferiore. Nelle pazienti di età superiore ai 50 anni il dosaggio plasmatico dell'FSH, può essere effettuato già dopo due settimane dalla sospensione dei CO (48).

## CONCLUSIONI

Le donne al di sopra dei 40 anni sono più sensibili alla prevenzione della malattia cardiovascolare e neoplastica. La contraccezione ormonale contribuisce alla prevenzione in perimenopausa, perché oltre all'azione contraccettiva può risolvere i DUB, fattori di rischio per il carcinoma endometriale, prevenire il cancro dell'ovaio e del colon-retto, migliorare la qualità di vita attraverso il controllo della sintomatologia vasomotoria e mantenere la massa ossea. Il rischio cardiovascolare non rappresenta una controindicazione per un approccio estro-progestinico in una donna sana, non fumatrice sopra i 35 anni di età.

## BIBLIOGRAFIA

1. Klein NA, Soules MR. *Endocrine changes of the perimenopause. Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:912-20.
2. Klein J, Sauer MV. *Assessing fertility in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:758-70.
3. Dunson DB, Colombo B, Baird DD. *Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. Hum Reprod* 2002; 17:1399-403.
4. O'Connor KA, Holman DJ, Wood JW. *Declining fecundity and ovarian ageing in natural fertility populations. Maturitas* 1998; 30:127-36.
5. Buchler JW, Kaunitz AM, Hogue CJ, et al. *Maternal mortality in women aged 35 years or older: United States. JAMA* 1986; 255:53-7.
6. Warburton D, Kline J, Stein Z, et al. *Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions. In: Porter IH, Willey A, eds. Perinatal genetics: diagnosis and treatment. New York: Academic Press, 1986:133-45.*
7. Guillebaud J. *Contraception for women over 35 years of age. Br J Fam Plann* 1992; 17:115-8.
8. Henshaw SK. *Unintended pregnancy in the United States. Fam Plann Perspect* 1998; 30:24-9.
9. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, et al. *Fertility, family planning, and women's health: new data from the National Survey of Family Growth, Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, (PHS) 97-1995; 23:1-114.*
10. Upton GV, Corbin A. *Contraception for the transitional years of women older than 40 years of age. Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:855-64.
11. Ortho-McNeil Pharmaceutical. *Ortho 1999 annual birth control study. Raritan, NJ: Ortho-McNeil Pharmaceutical.*
12. Davis A, Wysocki S. *Clinician/patient interaction: communicating the benefits and risks of oral contraceptives. Contraception* 1999; 59(1 suppl):39S-42S.
13. Sulak PJ. *Oral contraceptives: therapeutic uses and quality-of-life benefits (case presentations). Contraception* 1999; 59(1 suppl):35S-8S.
14. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ. *The main women's health study: I. Outcomes of hysterectomy. Obstet Gynecol* 1994; 83:556-65.
15. Nilsson L, Solvell L. *Clinical studies on oral contraceptives-a randomized double-blind cross-over study of 4 different preparations: Anovlar mite, Lyndiol mite, Ovulen, and Volidan. Acta Obstet Gynecol Scand* 1967; Suppl 8:3-31.
16. Nilsson L, Rybo G. *Treatment of menorrhagia. Am J Obstet Gynecol* 1971; 110:713-20.
17. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, et al. *The influence of a low dose combined oral contraceptives on menstrual blood loss and iron status. Contraception* 1992; 46:327-34.
18. Fraser I, McCarron G. *Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibition agents in women with a complaint of menorrhagia. Aust NZ J Obstet Gynecol* 1991; 31:66-70.

19. Galan P, Yoon HC, Preziosi P, et al. Determinino factors in the iron status of adult women in the SU.VI.MAX study. *Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants. Eur J Clin Nutr* 1998; 52:383-8.
20. Davis A, Godwin A, Lippman J, et al. Triphasic norgestimate-ethinyl estradiol for treating dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 2000; 96:913-20.
21. Nachtingall LE. The symptoms of perimenopause. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:921-7.
22. Camper RF, Dodin S, Reid RL, et al. The effect of 20 mg ethinyl estradiol/1 mg norethindrone acetate (Minestrin), a low dose oral contraceptive, on vaginal bleeding patterns, hot flashes, and quality of life in symptomatic perimenopausal women. *Menopause* 1997; 4:139-47.
23. Pasco JA, Kotowicz MA, Henry MJ, et al. Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:265-9.
24. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Bone mineral density in postmenopausal women as determined by prior oral contraceptive use. *Am J Public Health* 1993; 83:100-2.
25. Williams J. Noncontraceptive benefits of oral contraceptive use: an evidence-based approach. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45:241-7.
26. Michaellson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet* 1999; 353:1481-4.
27. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F, et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Obstet Gynecol* 1994; 83:392-6.
28. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism. *Osteoporos Int* 2000; 11:544-8.
29. Nappi C, Di Spiezio Sado A, Acunzo G, et al. Effects of low-dose and ultra-low dose combined oral contraceptives use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003; 67:355-9.
30. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *British Journal Cancer* 2001; 84:722-7.
31. Schlesselman JJ. Net effect of oral contraceptive use on the risk of cancer in women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 85:793-801.
32. Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:S5-22.
33. Parker SL, Tong T, Golden S, et al. Cancer statistics, 1996. *Cancer J Clin* 1996; 46:3-4.
34. Martinez ME, Grodstein F, Giovannucci E, et al. A prospective study of reproductive factors, oral contraceptive use, and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:1-5.
35. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1851-63.
36. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, et al. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 1999; 10:277-84.
37. Wingo PA, Tong T, Golden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995; 45:8-30.
38. Wittenberg L, Cook LS, Rossing MA, et al. Reproductive risks factors for mucinous and non mucinous epithelial ovarian cancer. *Epidemiology* 1999; 10:761-3.
39. WHO. *Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: WHO Scientific Group on Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception; 1998. WHO Technical Report No. 877.*
40. Petitti DB, Wingerd J, Pellegrin F, et al. Oral contraceptives, smoking, and other factors in relation to risk of venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1978; 108:480-5.
41. Schwingl PJ, Ory HW, Visness CM. Estimates of the risk of cardiovascular death attributable to low-dose oral contraceptives in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:241-9.
42. Speroff L, DeCherney A. Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *The advisory Board for the New Progestins. Obstet Gynecol* 1993; 81:1034-47.
43. Tuppurainen M, Klimeschekskij R, Venhola M, et al. The combined contraceptive vaginal ring (Nuvaring) and lipid metabolism: a comparative study. *Contraception* 2004; 69:389-94.
44. Vasilakis C 1999, Jick H, del Mar Meleto-Montes M. Risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet* 1999, 354:610-1.
45. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. Results of an international, multicenter, case-control study. Contraception* 1998; 57:315-24.
46. Luukainen T. The levonorgestrel intrauterine system: therapeutic aspects. *Steroids* 2000; 65:699-702.
47. Nilsson CG, Lahteenmaki P, Luukainen T. Patterns of ovulation and bleeding with a low levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception* 1980; 21:155-64.
48. Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW. When is it safe to switch from oral contraceptives to hormonal replacement therapy? *Contraception* 1995; 52:371-6.