

## Contracezione in premenopausa

F. FRUZZETTI, V. LAZZARINI, B. QUIRICI

### Introduzione

Il periodo pre-menopausale comprende gli anni che precedono la menopausa, e interessa donne relativamente giovani di età media compresa tra 40 e 50 anni. Tale periodo è caratterizzato dal declino della funzionalità ovarica con possibile comparsa di irregolarità della ciclicità mestruale, alla quale può associarsi un corollario di disturbi legati al deficit estrogenico e/o progestinico quali sintomi vasomotori, difficoltà a concentrarsi, alterazioni del ritmo sonno-veglia, secchezza vaginale, riduzione del tono dell'umore, incremento ponderale, riduzione della libido. Il rischio di gravidanza rimane tuttavia ancora elevato. Indagini epidemiologiche (1) hanno dimostrato che il 51% delle gravidanze insorte in donne di età superiore ai 40 anni sono gravidanze indesiderate, e ben il 60% di esse hanno esito abortivo. Al di là dell'esigenza contraccettiva, adottare in epoca pre-menopausale un metodo anticoncezionale, sia esso ormonale o non ormonale, può evitare le complicanze legate alla gravidanza che in questa fascia di età possono mettere a serio repentaglio sia la vita del nascituro che quello della madre. Una gravidanza insorta in fase fertile avanzata pone a rischio la donna 50 volte di più rispetto alla donna giovane (2). Numerosi sono i rischi e le complicanze: aumentata probabilità di difetti genetici a carico dell'embrione (rischio di anomalie genetiche pari a 16:1000 nelle donne di 40 anni e a 54:1000 in donne di 45 anni contro il rischio di 2:1000 in donne con età inferiore a 30 anni), rischio aumentato di parto pre-termine e di aborto spontaneo, rottura prematura delle membrane, rischio più elevato di gravidanza complicata da ipertensione, gestosi, diabete gestazionale.

Per tutta questa serie di motivi, molti ginecologi consigliano di continuare l'uso di un metodo contraccettivo per almeno 12 mesi dopo l'ultima mestruazione e per almeno 2 anni nel caso che le mestruazioni siano cessate entro i 45 anni di età (3).

### Contracezione ormonale estroprogestinica

Una contraccezione di tipo ormonale in epoca perimenopausale potrebbe rappresentare una possibile soluzione delle alterazioni mestruali e dei sintomi correlati all'iniziale deficit estrogenico, soddisferebbe la necessità anticoncezionale garantendo allo stesso tempo benefici non contraccettivi aggiuntivi che includono la prevenzione dalla perdita di massa ossea e la protezione nei riguardi della patologia neoplastica ovarica ed endometriale.

Negli ultimi anni la frazione di donne che in epoca pre e peri-menopausale assume la pillola sta aumentando probabilmente proprio in relazione al fatto che la pillola offre allo stesso tempo benefici contraccettivi e non contraccettivi. Dati statistici relativi al 1998 evidenziano che ben il 9% delle donne di età superiore a 40 anni ha utilizzato la pillola contro il 3% di un decennio precedente. Tra i 35 ed i 39 anni tale percentuale sale al 15% (4).

Numerosi e validi sono i benefici non contraccettivi associati all'uso della pillola: correzione delle irregolarità mestruali che caratterizzano questo periodo ed in particolare controllo degli episodi metrorragici e prevenzione dell'anemia che può derivare da tali sanguinamenti. Inoltre una metanalisi effettuata su 20 studi riporta una riduzione del rischio di carcinoma ovarico pari al 10-12% e al 50% rispettivamente dopo 1 e 5 anni di utilizzo della pillola (5). Il rischio di carcinoma ovarico nelle utilizzatrici di pillola si riduce con l'aumentare della durata di assunzione. L'incidenza del tumore si riduce infatti del 41%, 54% e 61% dopo 4, 8 e 12 anni di assunzione ( $P < 0.001$ ) (6). La riduzione del rischio è evidente per tutti i principali 4 sottotipi istologici di tumore epiteliale (sieroso, endometrioidico, mucinoso e cellule chiare). L'effetto protettivo inizia dopo appena 3-6 mesi di uso e permane per 20 anni dopo la interruzione della pillola. Quest'ultimo effetto diventa ovviamente rimarchevole quando l'assunzione del contraccettivo avviene in premenopausa venendosi a garantire una protezione negli anni di maggiore incidenza natu-

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

rale del tumore. La protezione è evidente anche in caso di familiarità per carcinoma ovarico. Uno studio caso-controllo effettuato su 207 donne con familiarità per carcinoma ovarico (portatrici della mutazione BRCA1 a BRCA2) ha evidenziato anche in questo gruppo di utilizzatrici una significativa protezione offerta dalla pillola (RR 0.5; C.I. 0.3-0.8) (7). L'uso della pillola è inoltre associato ad un minore rischio di carcinoma dell'endometrio. Una review di 13 studi caso-controllo e di 3 studi di coorte conferma, con l'eccezione di uno studio caso-controllo ed uno studio di coorte, la riduzione del RR di carcinoma endometriale in donne che fanno uso della pillola. La maggior parte di questi studi riporta una riduzione del 50% del rischio relativo del tumore. Uno studio di coorte (Beral e coll., 1988) evidenzia una riduzione del rischio dell'80% (8). I contraccettivi orali conferiscono la stessa protezione per i tre principali istotipi di tumore: adenocarcinoma, carcinoma adenosquamoso e adenoacantoma. La protezione permane anche in questo caso fino a 20 anni dopo l'interruzione del contraccettivo orale.

Un numero sempre maggiore di evidenze sembrano indicare un effetto protettivo svolto dai contraccettivi orali anche nei confronti del carcinoma del colon-retto. Dal momento che l'incidenza anche di questo tumore aumenta dopo la menopausa, è evidente che l'uso della pillola in premenopausa o in età riproduttiva avanzata, può esercitare un importante effetto protettivo negli anni di maggiore incidenza (9).

L'uso del contraccettivo orale in perimenopausa previene la demineralizzazione ossea. In uno studio prospettico della durata complessiva di tre anni, 200 donne in perimenopausa (40-44 anni) sono state suddivise in due gruppi: un gruppo di donne trattato con la pillola ed un gruppo di controllo non sottoposto ad alcuna terapia. Al termine dello studio, il gruppo di controllo ha mostrato una perdita di massa ossea pari al 6% (perdita di massa ossea annua del 2%) mentre è rimasto stabile il contenuto minerale osseo delle donne trattate con estro-progestinici (10). Secondo uno studio caso-controllo effettuato in donne in epoca post-menopausale (50-81 anni), le donne che avevano fatto uso della pillola mostravano una riduzione del 25% del rischio di frattura del femore rispetto alle donne che non avevano mai assunto la pillola. In particolare il rischio risultava del 44% inferiore nelle donne che avevano assunto pillole contenenti 50 mcg o più di etinil-estradiolo rispetto alle donne che avevano assunto contraccettivi a più basso dosaggio (nessuna delle donne aveva fatto uso di pillole a bassissimo dosaggio). Non sembrava esistere nessuna correlazione tra protezione dalla frattura del femore ed epoca, durata, data dell'ultima assunzione della pillola, intervallo intercorso tra l'ultima assunzione della pillola e l'inizio della menopausa. La pillola garantisce

una protezione dal rischio di frattura femorale anche quando assunta in epoca fertile avanzata (OR 0.6 se assunta dopo i 40 anni; 0.82 se assunta tra i 30 ed i 39 anni; 0.82 se assunta prima dei 30 anni) (11).

### **Quali contraccettivi usare in perimenopausa? I contraccettivi a bassissimo dosaggio garantiscono gli stessi vantaggi non contraccettivi?**

L'uso dei contraccettivi a basso dosaggio ( $\leq 20$  mcg di etinilestradiolo) è da preferire nelle donne di età superiore a 35 anni in cui non esistono controindicazioni assolute all'uso di estro-progestinici, mentre è da evitare in donne di uguale età ma fumatrici, ipertese, diabetiche, iperlipidemiche, con familiarità di primo grado per malattia cardiovascolare (12-13). Nelle donne in cui esiste una controindicazione relativa o assoluta all'assunzione degli estrogeni, è possibile suggerire l'uso di metodi contraccettivi contenenti il solo progestinico, gravati peraltro da una maggior *failure rate*, e da uno scarso controllo della ciclicità mestruale (14). Il contraccettivo con il solo progestinico può essere rivolto alle donne con controindicazione agli estrogeni, anche se le irregolarità mestruali che spesso tali metodi comportano potrebbero portare la donna a sottostimare l'importanza dei sanguinamenti intermestruali così da far misconoscere la presenza di lesioni pre-neoplastiche o neoplastiche a carico dell'endometrio (15).

La pillola con solo progestinico inoltre ha un indice di *failure* maggiore della pillola estro-progestinica e non allevierebbe comunque l'iniziale sintomatologia climaterica da ipoestrogenismo.

Uno studio caso-controllo in doppio cieco, randomizzato condotto su 132 donne in epoca perimenopausale (40-55 anni e con FSH  $< 49$  mUI/mL) ha esaminato l'impatto di una pillola a bassissimo dosaggio (EE 20 mcg + NETA 1 mg) sul controllo del ciclo mestruale, del benessere psico-fisico generale e dei sintomi vasomotori (16).

Dai risultati è emerso un ottimo controllo del ciclo che consiste in un significativo accorciamento della durata e della quantità del flusso mestruale, e una significativa riduzione della variabilità del ritmo mestruale. Positivo risulta l'impatto sulla sintomatologia vasomotoria e sulla qualità di vita (benessere psicologico, sessuale, psico-sociale...). Analoghi risultati sono stati ottenuti anche in studi simili successivi (17-18). Per quanto riguarda il metabolismo osseo, l'uso di pillole a basso dosaggio con 20 mcg di etinilestradiolo è risultato efficace, al pari di quelle a maggiore dosaggio, nell'ostacolare la riduzione della massa ossea che si verifica nelle donne in perimenopausa con oligoamenorrea (19).

## L'uso di contraccettivi orali in epoca perimenopausale può esporre a rischio metabolico?

L'argomento è motivo di dibattito fin dagli anni '80. I primi studi effettuati in questo senso, dimostravano l'esistenza di una associazione significativa tra pillola e ischemia miocardica ed episodi tromboembolici. Tali studi però non tenevano conto di molti fattori confondenti come il fumo, il peso corporeo, l'anamnesi primaria positiva per fatti cardiovascolari, che negli studi successivi sono stati considerati invece fattori di esclusione dall'arruolamento. Dati emersi dal *WHI study* e presentati all'*Annual Meeting of the American Society of Reproductive Medicine*, documentano una riduzione di circa l'8% della patologia cardiovascolare in donne di età tra i 50 ed i 79 anni che in passato avevano usato contraccettivi orali. Quando si parla di patologia cardiovascolare e contraccettivi orali, va comunque ricordato che l'incidenza di tali patologie quali l'infarto del miocardio, lo stroke ischemico ed emorragico e la trombosi venosa profonda in età riproduttiva è molto bassa e aumenta con il progredire dell'età (20). L'incidenza di infarto del miocardio è di 3 casi su un milione sotto i 35 anni e sale a 3 casi/100.000 dopo i 35 anni. Ugualmente il rischio di stroke ischemico sale da 6 casi/1.000.000 a 20-24 anni a 16/1.000.000 a 40-44 anni. Lo stroke emorragico aumenta da 13 casi/1.000.000 a 20-24 anni ed a 46 casi/1.000.000 a 40-44 anni. L'incidenza di trombosi venosa profonda è di 32 casi/1.000.000 a 20-24 anni e sale a 59 casi/1.000.000 a 40-44 anni. L'uso della pillola in donne di età superiore ai 35 anni non fumatrici non espone a maggior rischio cardiovascolare (21-22). L'uso della pillola deve comunque essere usato con cautela dopo i 35 anni in donne che presentano fattori di rischio per tali patologie (fumo,

emicrania, ipertensione, storia familiare di trombosi venosa).

Dato che l'età di per sé e la tendenza all'incremento ponderale possono essere fattori di rischio potenziali per fatti tromboembolici è comunque consigliabile la scelta di contraccettivi a basso e bassissimo contenuto di estrogeni.

## Contracezione mediante IUD

Un'alternativa alla contraccezione orale in perimenopausa è rappresentata dal sistema intrauterino medicato al levonorgestrel. Il sistema dismette giornalmente per 5 anni 20 mcg di levonorgestrel. Le elevate concentrazioni che vengono raggiunte a livello intrauterino determinano una uniforme soppressione della proliferazione endometriale mentre l'epitelio diventa sottile con decidualizzazione dello stroma. La sicurezza contraccettiva di questo metodo è elevata e sovrapponibile a quella garantita dalle pillole (Pearl Index: 0.16). L'uso di questo metodo soddisfa a pieno l'esigenza contraccettiva delle donne in perimenopausa e allo stesso tempo risulta un valido mezzo terapeutico nei confronti degli episodi menometrorragici che spesso caratterizzano questo periodo di transizione verso la menopausa. Secondo uno studio effettuato da Andersson e coll. (23) gli episodi menometrorragici da cause non organiche si riducono dell'86% già dopo 3 mesi dall'inserimento e del 97% dopo 12 mesi di trattamento.

Può inoltre, successivamente, essere utilizzato come parte integrante della terapia ormonale sostitutiva garantendo la protezione nei confronti dell'iperplasia endometriale in corso di terapia estrogenica sostitutiva, in alternativa al progesterone micronizzato orale o vaginale (24).

## Bibliografia

1. HENSHAW S.K.: *Unintended pregnancy in the United States*. Fam Plann Perspect 30:24-9, 1998.
2. BALNEY C.L.: *Network, Contraceptive needs after age*. Network 18:4-740, 1997.
3. SPARROW M.: *Contraception in the perimenopause*. Curr Ther 12:43-8, 1992.
4. CDC: *National Survey of Family Growth 1998*. Consumer AeU.
5. HANKINSON S.E., COLDITZ G.A., HUNTER D.J., SPENCER T.L., ROSNER B., STAMPFER M.J.: *A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer*. Obstet Gynecol 80:708-714, 1992.
6. SCHELLEMAN J.J., COLLINS J.A.: *The influence of steroids on gynecological cancers*. In: Fraser R.P.S., Lobo R.A., Whitehead M.I. eds: *Estrogens and progestogens in clinical practice*. London: Churchill Livingstone, 831, 64, 1999.
7. NAROD S.A., RISCH H., MOSLEHI R., DORUM A. et al.: *Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer*. N Engl J Med 339:424, 1998.
8. GRIMES D.A., ECONOMY K.E.: *Primary prevention of gynaecological cancers*. Am J Obstet Gynecol 172:227-235, 1995.
9. FERNANDEZ E., LA VECCHIA C., BALDUCCI A., CHATENAUD L., FRANCESCHI S., NEGRI E.: *Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis*. Br J Cancer 84:722, 2001.
10. SHARGIL A.A.: *Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three-year prospective study*. Int J Fertil 30:18-28, 1985.
11. MICHAELSSON K., BARON J.A., FARAHMAND B.Y. et al.: *Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study*. Lancet 353:1481-1484, 1999.

12. WEISEBERG E., FRASER I.S.: *Perimenopausal menstrual disturbances, fertility and the need of contraception*. In: Wren BG, Nachtrgall LE, McGraw-Hill Book Company 1-31, 1996.
13. STENCHEVER M.A.: *Risk of oral contraceptive use in women over 35*. J Reprod Med 38:1030-5, 1993.
14. ROOT W.B.: *Contraception for midlife women*. NAACOGS. Clin Issu Perinat Womens Health Nurs 3: 227-35, 1992.
15. COLLS J.P.: *Contraception during perimenopausal years is important issue for patients and clinicians*. Contracept Technol Update 5:158-60, 1984.
16. CASPER R.F., DODIN S., REID R.L., STUDY INVESTIGATORS: *The effect of 20 mcg ethinyl estradiol/1 mg norethindrone acetate, a low-dose oral contraceptive, on vaginal bleeding patterns, hot flashes and quality of life in symptomatic perimenopausal women*. Menopause 17; 4:139-147.
17. DAVID F. ARCHER: *Lower doses of oral estrogen and progestogens as treatment for postmenopausal women*. Semin Reprod Med 23:188-15, 2005.
18. SHAABAN M.M.: *The perimenopause and contraception*. Maturitas 23:181-2, 1996.
19. GAMBACCIANI M., CIAPONI M., CAPPAGLI B., BENUSSI C., GENAZZANI A.R.: *Longitudinal evaluation of perimenopausal femoral bone loss: Effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism*. Osteopor Int 11:544-8, 2000.
20. THE PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE. *Hormonal contraception: recent advances and controversies*. Fertil Steril 82: S26, 2004.
21. KOVACS L.: *Oral contraception over the age of 40*. AA NY Acad Sci. 997:194-198, 2003.
22. STENCHER M.A.: *Risks of oral contraceptive use in women over 35*. J Reprod Med 38:1030-1035, 1993.
23. ANDERSSON J.K., RYBO G.: *Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia*. Br J Obstet Gynaecol 97:690-694, 1990.
24. SUVANTO-LUUKKONEN E., KAUPPILA A.: *The levonorgestrel intrauterine system in menopausal hormone replacement therapy: five-year experience*. Fertil Steril 72:161-163, 1999.