

## Novità, problemi e recenti sviluppi nel campo della contraccezione

F. FRUZZETTI, V. LAZZARINI, C. RICCI, B. QUIRICI

**RIASSUNTO:** Novità, problemi e recenti sviluppi nel campo della contraccezione.

F. FRUZZETTI, V. LAZZARINI, C. RICCI, B. QUIRICI

*Negli ultimi 40 anni la contraccezione ormonale è stata oggetto di numerosi cambiamenti nell'ottica di fornire alle donne una maggiore possibilità di scelta e compliance nell'utilizzazione. È stata modificata la dose, sono state introdotte nuove molecole progestiniche, si sono aggiunte nuove vie di somministrazione come la via sottocutanea, transdermica, transvaginale ed intrauterina ed è stato ridotto o abolito l'intervallo di sospensione.*

*L'attenzione odierna è soprattutto rivolta all'intervallo di sospensione o tablets-free period e alla necessità della sospensione mensile. La modificazione del primo da 7 a 4 giorni è stata una necessità nei regimi a bassissimo dosaggio (15 µg/die) per assicurare l'efficacia contraccettiva. Per quello che riguarda la sospensione sono stati proposti regimi continuativi da 3 mesi ad un anno: numerose condizioni potrebbero trarre vantaggio dall'amenorrea come i sintomi premenstruali, il controllo di patologie come le anemie ferro-privie e le patologie della coagulazione, la cefalea, l'endometriosi. Nonostante gli ottimi risultati nelle prime sperimentazioni negli USA, il regime continuativo non è ancora entrato nella pratica clinica per i retaggi culturali legati all'amenorrea che ne consegue: la mestruazione infatti rappresenta la verifica mensile dell'efficacia contraccettiva, il flusso mestruale pare più fisiologico della sua mancanza, la paura di effetti collaterali da eccesso di farmaco o di turbe sulla futura fertilità. In conclusione ciò che suggeriamo è condurre un appropriato counseling e, tenendo conto di tutte le possibilità a nostra disposizione, scegliere la terapia giusta per la paziente appropriata.*

**SUMMARY:** Innovation, problems and recent developments in the field of the contraception.

F. FRUZZETTI, V. LAZZARINI, C. RICCI, B. QUIRICI

*During the last 40 years, hormonal contraception has been changed in order to improve compliance.*

*Dose of steroids has been modified, new progestins have been developed, new routes of administration have been proposed (subcutaneous, transdermal, transvaginal and intrauterine). The regimen of administration has been also modified.*

*Today's attention has been focused to tablets-free period: the length has been reduced or completely abolished (continuous regimen). Suppression of menstruation, as in a continuous regimen, may have benefits for example in presence of PMS, iron's pathology and coagulative disorders, endometriosis, migraine.*

*Continuative regimen may be difficult to propose in the clinical practice due to culture of subsequent amenorrhea: menstrual cycle represents monthly OC effectiveness, menstruation is a physiological event.*

*In consideration of all these new options, an appropriate counselling is crucial in assisting the woman to choice a contraceptive methods.*

**KEY WORDS:** Contraccezione ormonale.  
Hormonal contraception.

### Introduzione

Negli ultimi 40 anni la contraccezione ormonale è stata oggetto di innumerevoli modificazioni: è stata ridotta progressivamente la dose degli steroidi, sono state introdotte nuove molecole progestiniche, è stata variata la modalità di somministrazione. Frutti di quest'ultima ricerca sono stati i dispositivi sottocutanei a rilascio di progestinico, il dispositivo intrauterino al

Levonorgestrel, il cerotto e l'anello vaginale. Tutte le modificazioni sono state effettuate allo scopo di mettere a disposizione della donna una gamma sempre maggiore di prodotti che ne soddisfacessero l'esigenza contraccettiva, che fossero sicuri e potessero essere utilizzati senza arrecarle una disagio fisico e psichico. Di recente, sempre al fine di migliorare la *compliance* nei confronti della contraccezione ormonale, l'attenzione è stata rivolta alla modificazione del regime di somministrazione dei contraccettivi orali.

I contraccettivi ormonali oggi in commercio indipendentemente dalla loro via di somministrazione (orale, transdermica, transvaginale), prevedono l'as-

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

sunzione degli estro-progestinici per un periodo di 21 giorni. Nel caso vengano utilizzate dosi molto basse di steroidi, la somministrazione può essere prolungata fino a 24 giorni. A queste 3 settimane fa seguito un intervallo di 7 giorni in cui la donna non assume ormoni (*tablet-free period*). La scelta di questo schema (21 o 24 giorni seguiti rispettivamente da 7 o 4 giorni di sospensione) non si fonda su alcuna base scientifica ma è dettata solo da considerazioni culturali e sociali (1-2). Inducendo una perdita ematica mensile assimilabile del tutto alla mestruazione si è tentato solo di mimare il ciclo mestruale naturale. Ad oggi è anche noto che la mestruazione o meglio l'emorragia da privazione, di per sé non è necessaria ai fini dell'effetto contraccettivo, essendo un evento importante solo ai fini riproduttivi e per preparare l'endometrio all'impianto del prodotto del concepimento.

### Tablet free period ed efficacia contraccettiva

Il periodo di sospensione della pillola o *tablet free period*, rappresenta un intervallo molto critico per la sicurezza contraccettiva. In tale periodo la soppressione dell'attività ovarica non è completa. Numerosi studi hanno evidenziato che in tale periodo si ha

una ripresa della follicologenesi e l'ovaio "si prepara" ad ovulare. In questo periodo si assiste infatti ad un graduale incremento dei livelli di FSH, dei livelli di estradiolo e del diametro medio follicolare che può raggiungere i 10 mm di diametro medio al 7<sup>o</sup> giorno di sospensione (3). Tali modificazioni si rendono più evidenti a partire dal quarto giorno di sospensione (Fig.1). Le fluttuazioni ormonali che caratterizzano la settimana di sospensione sono più evidenti utilizzando dosi molto basse di etinil-estradiolo come 15 mcg giornalieri (contraccettivi orali a "bassissimo dosaggio"). Sullivan e collaboratori (4), hanno confrontato l'attività ovarica (valutando i livelli medi di estrogeni, progesterone e il diametro medio follicolare) in due gruppi di donne che assumevano un contraccettivo orale contenente 15 mcg di etinil-estradiolo e 60 mcg di gestodene rispettivamente per 21 e 24 giorni al mese per 3 cicli consecutivi. Dai dati emerge che la soppressione ovarica è molto superiore nelle donne che assumono la pillola per 24 giorni rispetto alle donne che l'assumono per 21 giorni: i livelli medi di 17-βestradiolo e di progesterone sono mediamente inferiori nelle donne trattate per 24 giorni e l'ovulazione è inibita in tutti i cicli nelle donne trattate per 24 giorni mentre non è inibita in un ciclo dei 76 osservati nelle donne trattate per 21 giorni.

Dimenticare una o più pillole in vicinanza del ta-

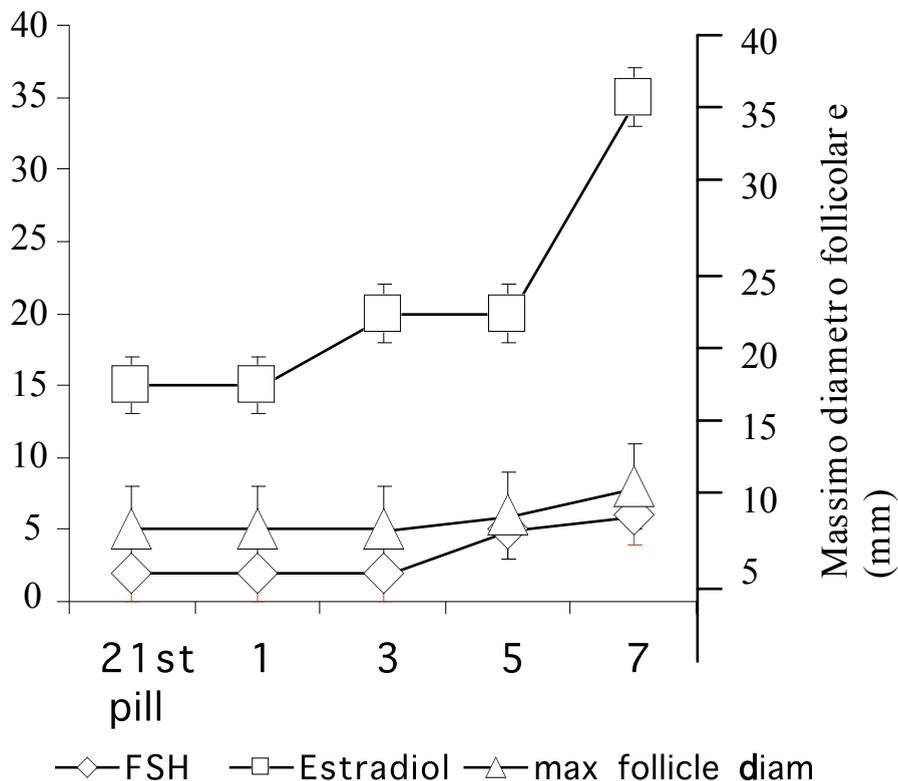


Fig. 1 - Pattern ormonale e diametro medio follicolare durante il "free intervall period" in donne che assumono la pillola per 21 giorni (Fruzzetti F, 2003).

*blet free period* può ridurre il margine di sicurezza anticoncezionale della pillola. Questo è soprattutto vero quando si utilizzano pillole a basso dosaggio. I livelli di 17-βestradiolo, di progesterone e il diametro dei follicoli sono infatti maggiori quando si utilizzano pillole con 20 mcg di etinil-estradiolo rispetto a pillole con 35 mcg di etinil-estradiolo (5-6). Ridurre il *tablet free period* si traduce invece in una maggiore soppressione dell'attività ovarica. I livelli di 17-βestradiolo la follicologenesi risultano infatti nettamente inferiori quando la somministrazione di pillole con 20 mcg di etinil-estradiolo e gestodene viene prolungata da 21 a 23 giorni (7). I livelli di FSH, di estradiolo ed il numero dei follicoli risultano significativamente ridotti rispetto al regime classico quando il periodo di sospensione viene completamente annullato come nei regimi continuativi (8).

### **Tablet free period e disturbi premenstruali**

I sintomi premenstruali si riscontrano sia durante un ciclo spontaneo che durante assunzione di contraccettivi orali. Numerose evidenze cliniche dimostrano infatti chiaramente come molti disturbi tipicamente appannaggio della fase pre-mestruale e mestruale, come la cefalea, il meteorismo addominale, la dismenorrea, la tensione mammaria e la mastodinia permangono nella maggior parte delle donne che fanno uso del contraccettivo ormonale. L'incidenza di tali sintomi, così come accade in un ciclo spontaneo, è tuttavia presente esclusivamente o è maggiore nella settimana di sospensione rispetto a quanto accade durante l'assunzione della pillola (9).

In un regime di somministrazione standard del contraccettivo orale la presenza del *tablet free period* può pertanto:

- Favorire la comparsa di dolori addomino-pelvici
- Favorire la comparsa di sintomi premenstruali
- Favorire la comparsa di flussi mestruali abbondanti in donne con fattori predisponenti
- Aumentare il rischio di errori nell'assunzione.

È logico allora chiedersi se ha un senso continuare ad indurre la mestruazione o piuttosto sopprimere o posticipare la fase mestruale manipolando il regime di somministrazione del contraccettivo ormonale. L'utilizzazione di un regime che prevede la soppressione per un periodo variabile di tempo della settimana di sospensione (regime continuativo) potrebbe:

- Ridurre i sintomi premenstruali
- Evitare gli errori di assunzione e aumentare il margine di sicurezza contraccettiva
- Eliminare i flussi mestruali abbondanti
- Aumentare la *compliance*.

La soppressione della mestruazione può essere raccomandata nelle donne che soffrono di disturbi correlati alla comparsa del flusso mestruale (polimenorrea, sanguinamenti irregolari, ipermenorrea, dismenorrea, cefalea premenstruale, sindrome premenstruale) o in donne con patologie che possono essere aggravate dal ciclo mestruale (anemia ferro-privata, emicrania, patologia endometriosa, porfiria, asma, epilessia). Traggono inoltre beneficio dalla soppressione della mestruazione le donne con difetti emocoagulativi geneticamente determinati come la malattia di Von Willebrand, l'emofilia, la deficienza del fattore XI, la carenza trombotica, o alterazioni emocoagulative acquisite come nel caso di donne che fanno uso cronico di anticoagulanti, cortisonici, antiinfiammatori.

### **Regime continuativo: dati clinici**

Al momento attuale non esistono in Europa pillole a regime continuativo. I dati clinici derivano da esperienze personali o da studi effettuati con una pillola presente nel mercato americano contenente 30 mcg di etinil-estradiolo associato a levonorgestrel da assumere per cicli di 84 gg (Seasonale®). La lunghezza di un regime continuativo può variare da due mesi ad un anno. Da una review pubblicata questo anno dalla *Cochrane library* (10) emerge che nelle donne trattate con il regime di assunzione continuativo, vi è stata una minore incidenza di cefalea, di problemi infiammatori genitali, di stanchezza, di meteorismo e di dismenorrea. Il regime continuativo risulta effettivamente associato ad una significativa riduzione del numero di giorni dei sanguinamenti che richiedono una protezione. Maggiore in alcuni studi risulta la percentuale di sanguinamenti scarsi come lo *spotting* la cui incidenza si riduce comunque con l'aumentare della durata del trattamento.

Un regime continuativo porta comunque ad affrontare il problema della amenorrea che ne consegue e della sua accettazione da parte della donna. Mentre infatti l'amenorrea può essere accettata senza problemi da quelle donne affette da disturbi che peggiorano con il flusso mestruale, molto controverso è stabilire se ciò è valido anche per quelle donne che assumono la pillola o altri contraccettivi ormonali solo a scopo contraccettivo. Va inoltre ricordato che per molte donne che assumono la pillola la mestruazione rappresenta la "verifica" mensile della efficacia del metodo che stanno utilizzando. Da uno studio osservazionale effettuato in Germania su un campione di donne di età compresa tra i 15 ed i 49 anni (11) emerge infatti che tra i motivi che spingono la donna a non accettare l'amenorrea vi è la paura di un possibile fallimento del metodo contraccettivo (43-72%).

Seguono la convinzione che avere il flusso mestruale sia più fisiologico della sua mancanza, la paura che tale regime di assunzione possa alterare la loro futura capacità riproduttiva (29-37%), la paura che a tale regime siano associati effetti collaterali (50-62%).

Accanto a queste esiste comunque un'alta percentuale di donne europee che preferisce avere meno flussi mestruali: perché ciò comporta una minore ricorrenza di disturbi correlati alla mestruazione (57-71%), perché ciò significa per molte donne una migliore igiene

(44-67%), una migliore qualità di vita (50-59%), e perché molte lo ritengono più salutare in relazione alla minore perdita di sangue (23-36%).

In conclusione il regime continuativo può rappresentare una ottima scelta per quelle donne che in generale, indipendentemente dalla motivazione, preferisce avere meno flussi mestruali. Il proporre questo regime non può comunque prescindere da un appropriato counseling che valuti la sua accettazione da parte della donna.

## Bibliografia

1. GLADWELL M. JOHN ROCK'S ERROR.: [www.gladwell.com/2000](http://www.gladwell.com/2000).
2. COUTINHO E.M., SEGAL S.J.: *Is menstrual obsolete*. New York: Oxford University Press, 1999.
3. BAERWALD A., OLATUNBOSUN O. et al.: *Ovarian follicular development is initiated during the hormone-free interval of oral contraception use*. Contraception, 70: 371-77, 2004.
4. SULLIVAN H., FURNISS H. et al.: *Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimes containing gestodene (60 mcg) and ethinyl estradiol (15 mcg) on ovarian activity*. Fertil Steril, 72:115-20, 1999.
5. CREININ M.D., LIPPMAN J.S. et al.: *The effect of extending the pill-free interval on follicular activity: triphasic norgestimate/35 micro g ethinyl estradiol versus monophasic levonorgestrel/20 micro g ethinyl estradiol*. Contraception 66,147-152, 2002.
6. PIERSON E., ARCHER D. et al.: *Ortho Evra/Evra versus oral contraceptives: follicular development and ovulation in normal cycles and after an intentional dosing error*. Fertil Steril, 80: 34-42, 2003.
7. SPONA J., ELSTEIN M. et al.: *Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development*. Contraception, 54: 71-7, 1996.
8. SCHLAFF W.D., LYNCH A.M. et al.: *Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effect on follicular suppression*. Am J Obstet Gynecol. 190: 943-51, 2004.
9. SULAK P.J., KUEHL T.J. et al.: *Acceptance of alteration the standard 21-day/7-day oral contraceptive regime to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms*. Am J Obstet Gynecol 186: 1142-9, 2002.
10. ADELMAN A.B., GALLO M.F. et al.: *Continuous or extended cycle vs cyclic use of combined oral contraceptives for contraception*. The Cochrane Collaboration, 2005.
11. WIEGRATZ I., HOMMEL H.H. et al.: *Attitude of German women and gynecologists towards long-cycle treatment with oral contraceptives*. Contraception, 69:37-42, 2004.