

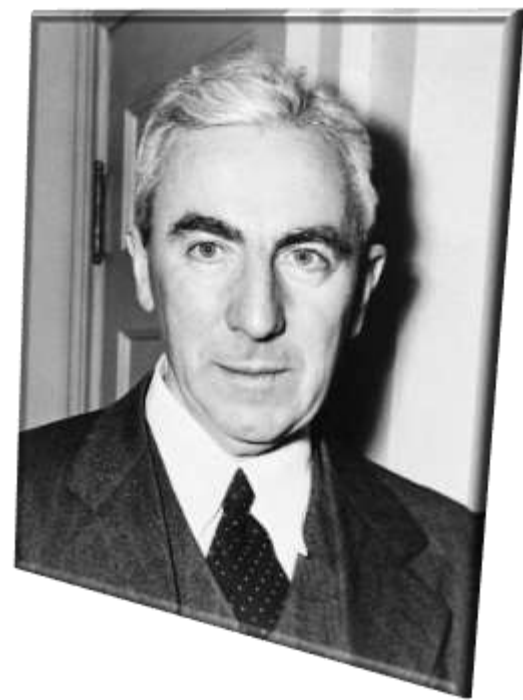
Metodi contraccettivi estroprogestinici



Mariangela Porta
Torino, 26 novembre 2013

1960

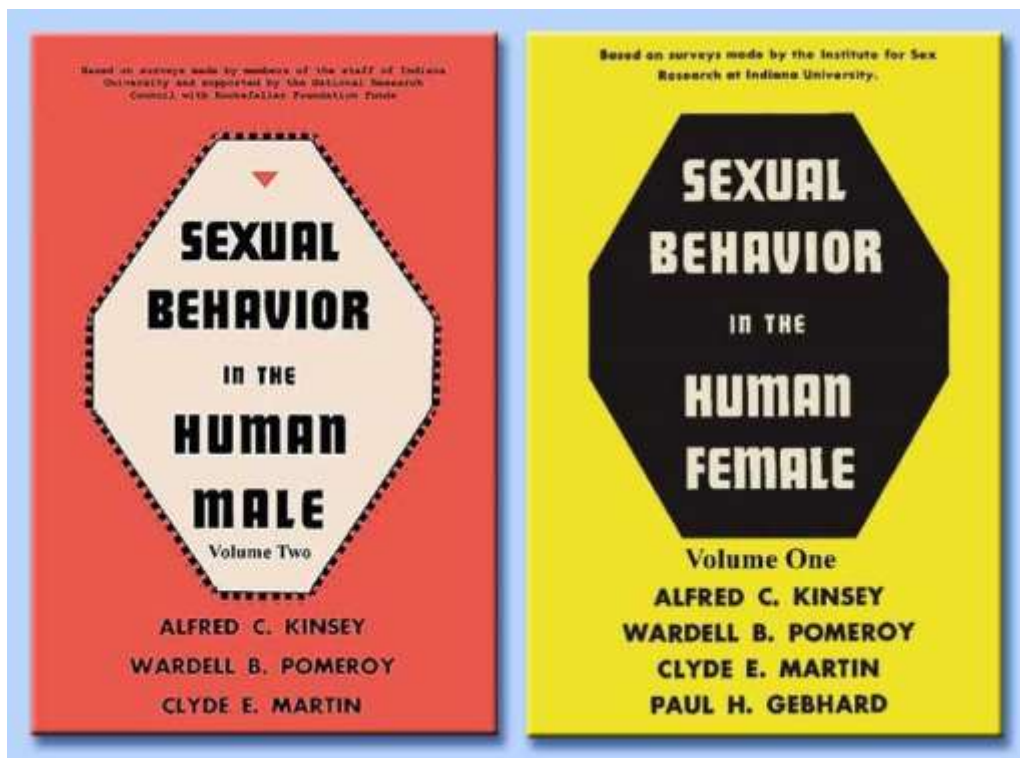












THE BOSTON WOMEN'S HEALTH BOOK COLLECTIVE

NOI E IL NOSTRO CORPO

SCRITTO DALLE DONNE PER LE DONNE

FELTRINELLI



Meccanismo d'azione della pillola contraccettiva



- ❖ Inibisce il sistema ipotalamo-ipofisario
- ❖ Altera la composizione del muco cervicale
- ❖ Altera il normale susseguirsi delle modificazioni dell'endometrio uterino per cui l'embrione non riuscirebbe ad annidarsi nell'utero
- ❖ Modifica la motilità delle tube di Falloppio ed impedisce il passaggio degli spermatozoi

Requisiti necessari per un moderno contraccettivo ormonale

- Elevata efficacia
- Contenuto ormonale il più basso possibile
- Buon controllo del ciclo
- Bassa incidenza di effetti collaterali
- Neutralità metabolica
- Buon bilanciamento fra le componenti ormonali

Cause più frequenti di interruzione

Imputabili alla componente estrogenica

- Spotting, ipomenorrea, amenorrea
- Nausea
- Cefalea

Imputabili alla componente estrogenica

- Alterazioni del tono dell'umore e della libido
- Seborrea, acne

Imputabili al sinergismo di entrambe le componenti

- Aumento di peso

Etinilestradiolo

- E' il più utilizzato, a dosi di 50, 35, 30, 20, 15 mcg
- Viene assorbito rapidamente, metabolizzato nel fegato dagli isoenzimi del citocromo P450, coniugato e immesso nel circolo enteroepatico
- Ha un first pass metabolism pari al 40-60%
- Raggiunge il picco plasmatico in 1-2 ore
- Ha un emivita di 13-27 ore

Ruolo dell'EE nel rischio tromboembolico

Dosaggio EE in mcgr	RR secondo dose di EE
20	0.6
30-40	1
50	1.6

Fonte: Lidegaard, 2002; modificato

CO contraccettiva o controgestativa?

incidenza dell'ovulazione determinata
con il dosaggio del progesterone
dallo 0% al 7%

LaGuradia K.D., Shangold G., Fisher A., Friedman A., Kafrissen M., the Norgestimate Study Group, *Efficacy, safety and cycle control of five oral contraceptive regimens containing norgestimate and ethinyl estradiol*, *Contraception* 2003; 67: 431-437

Requisiti necessari del progestinico

- **Alta attività progestinica**
per un'adeguata efficacia antigonadotropa
- **Attività antiestrogenica**
per contrastare gli effetti collaterali estrogeno-dipendenti
- **Moderata attività androgenica**
per limitare aumento ponderale ed acne
- **Nessuna attività mineralcorticoide**
per evitare aumento pressorio e ritenzione idrica

Classificazione dei progestinici

- **Derivati del progesterone naturale**

 - Progesterone micronizzato

 - Didrogesterone

- **Derivati del 17-OH progesterone**

 - Medrossiprogesterone acetato (MAP)

 - Ciproterone acetato (CPA)

 - Clormadinone acetato

Classificazione dei progestinici

Derivati del 19-nortestosterone

Noretisterone acetato

Linestrenolo

Etinodiolo acetato

Levonorgestrel (LNG)

Gestodene (GSD)

Desogestrel (DSG)

Dienogest (DNG)

Classificazione dei progestinici

- **Derivati del 19-norprogesterone**

 - Promegestone

 - Nomegestrolo acetato

 - Medrogestone

- **Derivati dello spironolattone**

 - Drospirenone (DRSP)

Estrogeno naturale

- Per ridurre il rischio tromboembolico associato all'EE
- Per ridurre l'impatto estrogenico globale maggiore nell'EE come dimostrato dai livelli di SHBG

Solo progestinico



Sistema transdermico



- Un cerotto alla settimana
- Tre settimane di uso e una di sospensione
- Parziale by pass del tratto gastrointestinale
- EE 20 mcg/die
- Norelgestromina (metabolita attivo del norgestimate) 150 mcg/die

Anello vaginale



- Un anello per ciclo
- Tre settimane di uso e una di sospensione
- Parziale by pass del tratto gastrointestinale
- EE 15 mcg/die
- Etonorgestrel (metabolita attivo del desogestrel) 120 mcg/die

Rischi

- Il rischio di trombosi venosa esiste, ma e' modesto
- Il rischio di infarto e' escluso dalla letteratura recente
- Il rischio di tumore al seno, se esiste, e' modesto
- Il rischio di carcinoma della portio aumenta nelle utilizzatrici di CO, in particolare in presenza di una infezione da HPV

Casi di trombosi venosa ogni 100.000 donne

• Donne sane 15-44 anni	5-10
• CO seconda generazione (EE 50 + LNG)	20
• CO terza generazione (EE 20 + DSG/GST)	30-40
• Gravidanza	60
• CO prima generazione (EE > 50)	80

(EE: etinilestradiolo; LNG: levonorgestrel; DSG: desogestrel; GST: gestodene)

Fonte: Ministero Salute, Dear Doctor letter; modificato



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

I Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) ha approvato con la maggioranza (26:1) le raccomandazioni del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee e (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali, che hanno concluso che i benefici del Diane 35 (ciproterone acetato 2 mg ed etinilestradiolo 35 microgrammi) e dei suoi generici superano i rischi, a condizione che siano adottate diverse misure per ridurre al minimo il rischio di tromboembolismo

Benefici CO

Problema	Riduzione
Ca ovaio	40-80 %
Ca endometrio	50-60 %
Ca colon-retto	15-20 %
Alterazioni del ciclo	50 %

Fonti: Beral, 1999; Vessey, 2003; Burkman, 2004; Hannaford, 2007

Linee Guida

- Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, WHO 2009
- U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use adapted from the World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition, CDC 2010
- Raccomandazioni per la prescrizione della contraccezione ormonale, Regione Piemonte 2007

GRADI DI RACCOMANDAZIONE

- **A** Evidenza basata su trials randomizzati controllati
- **B** Evidenza basata su altri studi osservazionali o sperimentali di buon livello scientifico
- **C** L'evidenza è limitata, ma l'indicazione si basa su opinione di esperti
- **Good practice point** Non esiste evidenza scientifica, ma la migliore condotta clinica si basa sull'esperienza di gruppi di esperti

Controindicazioni

- Gravidanza
- b. Neoplasia mammaria maligna (non è controindicato nella neoplasia benigna o nella storia familiare di patologia mammaria)
- c. Ipertensione non controllata dalla terapia o presenza di danno d'organo
- d. Cardiopatie (ischemica, dilatativa, valvulopatia complicata)
- e. Malattia tromboembolica venosa pregressa o in atto
- f. Malattia cerebrovascolare pregressa o in atto
- g. Eemicrania con aura
- h. Epatite cronica attiva e cirrosi epatica
- i. Neoplasia epatica (benigna o maligna)
- j. Diabete (da più di 20 anni o con compromissione d'organo)
- k. Forti fumatrici (>15 sigarette/die) e con più di 35 anni I. BMI > 40 Kg/m²
- m. Postpartum fino a 3 settimane dopo il parto

Uso con cautela

- Associazioni di due o più fattori di rischio tra questi: fumo (<15 sigarette/die), età >35 anni, diabete, ipertensione, obesità (BMI > 30 Kg/m²)
- b. Dislipidemia familiare. E' consentito l'uso di pillola a basso dosaggio con colesterolo LDL <160 mg/dl e trigliceridi <250 mg/dl.
Monitoraggio di laboratorio a 3-6 mesi
- c. Ipertensione controllata dalla terapia. Non vi devono essere altri fattori di rischio cardiovascolare associati
- d. LES e malattie reumatiche autoimmuni non in fase attiva, senza positività per anticorpi antifosfolipidi (LAC/ACA/antiBeta2GPI)
- e. Familiarità per eventi tromboembolici o anamnesi positiva per flebiti superficiali ricorrenti. In questo caso effettuare la ricerca di difetti ereditari della coagulazione

Uso con cautela

- f. Emoglobinopatie (talassemia major, drepanocitosi)
- g. Eventi ostetrici avversi quali poliabortività, preeclampsia severa, grave IUGR, distacco di placenta, morte endouterina. La possibile associazione con la trombofilia ereditaria o con la presenza di anticorpi antifosfolipidi, pur in assenza di consenso unanime tra gli esperti, consiglia di richiedere lo studio della trombofilia ereditaria ed acquisita
- h. Post-partum con allattamento al seno
- i. Colestasi ormono-dipendente /patologia delle vie biliari sintomatica
- j. Terapia antiepilettica o antibiotica o antivirale con farmaci che interferiscono con il metabolismo dei contraccettivi orali (vedi allegato 1)
- k. Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata: utile la sospensione della pillola almeno un mese prima.

Interazioni con farmaci

ANTIPILETTICI

Non riducono i livelli ormonali

Gabapentin

Lamotrigine

Acido valproico

Zonisamide

Vigabatrin

Interazioni con farmaci

ANTIBIOTICI, ANTIMICOTICI, ANTIPARASSITARI

Riducono i livelli ormonali

- Rifampicina
- Griseofulvina

Possono ridurre i livelli estrogenici per interferenza sull'assorbimento intestinale del CO

- Ampicillina, Doxyciclina
- Metronidazolo
- Fluconazolo
- Miconazolo
- Chinolonici
- Tetracicline

Interazioni con farmaci

ANTIRETROVIRALI

Riducono i livelli ormonali

- Amprenavir
- Atazanavir
- Nelfinavir
- Lopinavir
- Saquinavir
- Ritonavir
- Efavirenz
- Nevirapine

Interazioni con farmaci

FITOTERAPICI



Contracezione con solo progestinico

- Eemicrania, in particolare con aura (sintomi neurologici focali)
- Fumo di sigarette o obesità in donne con età maggiore di 35 anni
- LES con vasculite, nefrite o presenza di anticorpi antifosfolipidi (in assenza di eventi trombotici nella storia clinica)
- Nel periodo post-partum prima delle tre settimane dal parto (tranne che per lo IUD) nelle donne che non allattano e dopo 6 settimane nelle donne che allattano
- Ipertensione in donne con danno d'organo o età maggiore dei 35 anni
- Dislipidemia
- Trombofilia nota, in assenza di eventi tromboembolici
- Cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare



ALLATTAMENTO AL SENO

- I **CO combinati** sembrano ridurre il volume del latte prodotto e l'apporto calorico e di minerali nel latte (Grado B)
- Ne viene considerato **sicuro** l'utilizzo **dopo 6 mesi** dal parto anche se non vi è concordanza della letteratura su questo punto (Grado C)
- Il contraccettivo ormonale contenente **solo progestinico** può essere utilizzato dopo 6 settimane dal parto senza restrizioni d'uso. Prima di 6 settimane vi è il rischio teorico dell'effetto degli steroidi sessuali su SNC, fegato e altri organi per immaturità neonatale



ALLATTAMENTO ARTIFICIALE

- I **CO combinati** possono essere utilizzati con sicurezza dopo **21-28 giorni** dal parto (prima rischio tromboembolico)
- Non sono previste in letteratura restrizioni d'uso dopo questo periodo
- La contraccezione ormonale a base di solo **progestinico** può iniziare **immediatamente** dopo il parto



POST ABORTO

Le Linee guida OMS indicano come sicura la prescrizione della contraccettazione ormonale **dal giorno successivo** all'interruzione della gravidanza.....

MA.....

.....lo stato di ipercoagulabilità indotto dalla gravidanza inizia già nelle prime settimane di gestazione e dopo il termine della gravidanza sembra persistere per almeno 4-6 settimane.....

ATTENZIONE.....

anche in questi periodi particolari alla raccolta dei dati anamnestici per la **valutazione del rischio tromboembolico**

Perimenopausa

- non costituisce di per sé una controindicazione assoluta all'uso di estroprogestinici.
- nelle donne di età superiore a 35 anni che non presentano controindicazioni assolute è preferibile scegliere un contraccettivo a basso dosaggio
- nelle donne di uguale età, ma fumatrici, ipertese, diabetiche, iperlipidemiche, con familiarità di I grado per malattia cardiovascolare è possibile utilizzare il solo progestinico

Quali esami preliminari?

Le Linee Guida internazionali e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità concordano nel **non** considerare gli esami ematologici un **requisito preliminare** all'inizio della contraccezione ormonale

International Planned Parenthood Federation (IPPF). Medical and Service Delivery Guidelines for Sexual and Reproductive Health Services. Third edition (2004)
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Faculty of Family Planning & Reproductive Health Care. First Prescription of Combined Oral Contraception. London: RCOG; 2006 (updated 2007)
Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Paris: ANAES; 2004
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian contraception consensus. Clinical practice guidelines n.143. Toronto: SOGC; 2004

SORVEGLIANZA DOPO LA PRIMA PRESCRIZIONE DELLA CONTRACCEZIONE ORMONALE

Primo controllo dopo 3-4 mesi al fine di verificare: (Good practice point)

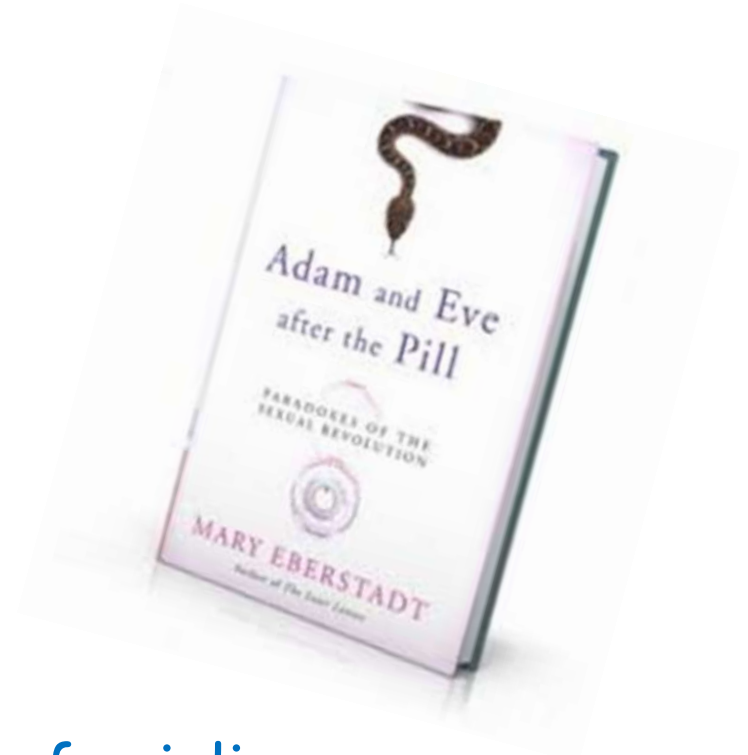
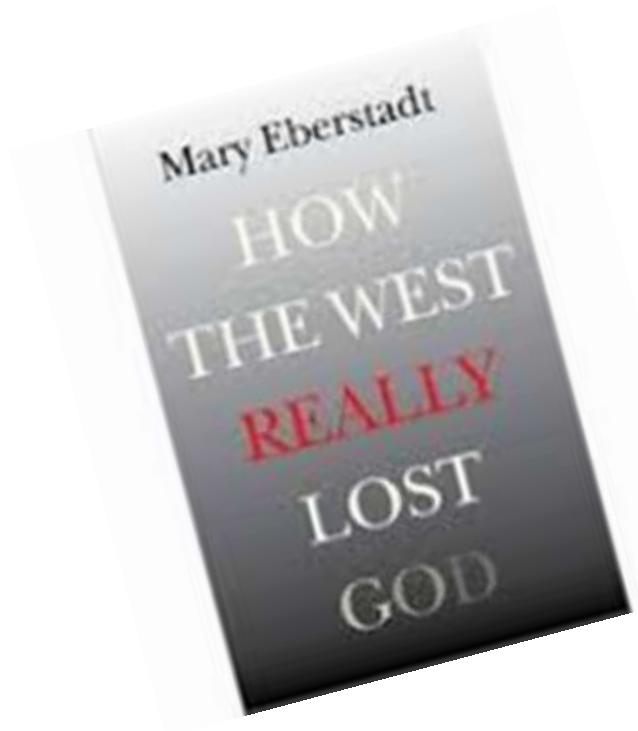
- Effetti collaterali
- Sintomi o segni di possibili controindicazioni
- Errori di assunzione
- Dubbi e preoccupazioni non emersi o non soddisfatti al momento della prescrizione
- Soddisfazione globale riguardo al CO
- Evoluzione dei fabbisogni (per esempio la necessità di associare contraccettivi di barriera)
- Pressione arteriosa
- Peso corporeo
- Prescrizione di eventuali indagini di laboratorio (condizioni di rischio per dislipidemia o diabete)
- Non sono necessari esami ematochimici periodici di controllo

Is It Time for Off-the-Shelf Birth-Control Pills?

Last December the American College of Obstetricians and Gynecologists released an official position paper concluding that the time had come for birth-control pills to be sold over the counter. It was the first time the group had endorsed such sales, concluding that scientific evidence suggested that the practice was safe and calling it "a potential way to improve contraceptive access and use, and possibly decrease the unintended pregnancy rate."

Elisabeth Rosenthal, New York Times, aprile 2013

Una teoria sulla secolarizzazione



più pillola significa meno tempo per la famiglia
meno tempo per la famiglia significa meno tempo per la religione
dunque più pillola significa meno Dio
Mary Eberstadt



COME SAREBBE
A DIRE *USO LA
CONTRACCZIONE
ORALE*?

TU ME LO
CHIEDI E IO
DICO NO.

PV