

L'utilizzo dei contraccettivi

in una donna con più fattori di rischio

R ZIMOL¹, F DEL ZOTTI²

Quesiti del medico di medicina generale

A una signora di 46 anni, forte fumatrice e con lieve ipertensione, il ginecologo prescrive un contraccettivo orale contenente estradiolo/dienogest (Klaira[®]) che dovrebbe risolvere anche lo spotting e le mestruazioni abbondanti.

1. Una fumatrice con più di 35 anni non dovrebbe prendere la minipillola (solo progesterone) invece dell'estro-progestinico?
2. Ha senso prescrivere la pillola a 46 anni (ossia quasi in menopausa)?
3. Fino a che età può essere presa la pillola?
4. Sono richiesti esami di monitoraggio?

Risposta

Anche se vi è un declino della fertilità dopo i 35 anni, è richiesto un metodo contraccettivo per evitare gravidanze indesiderate. In una donna con più fattori di rischio (età avanzata, fumo e lieve ipertensione) è consigliabile la somministrazione di un **contraccettivo ormonale contenente solo progestinico** (sia in formulazione orale che come dispositivo intrauterino, IUD), che può essere utilizzato fino alla menopausa. Per le donne che si rivolgono al medico anche per problemi di menorragia (problematica frequente sopra i 40 anni) potrebbe essere utilizzato uno IUD contenente levonorgestrel. Le compresse orali contenenti il progestinico possono dare sanguinamenti più o meno frequenti o del tutto assenti con una risposta che varia da individuo a individuo. Prima della prescrizione iniziale, la valutazione medica dovrebbe prevedere un'anamnesi personale e familiare per valutare eventuali fattori di rischio e dovrebbe essere eseguita una visita di follow-up dopo 3 mesi di terapia con il contraccettivo orale o dopo il primo ciclo mestruale nel caso di inserimento di uno IUD. Il contraccettivo orale contenente estradiolo/dienogest non è stato studiato nelle donne fumatrici con più di 30 anni, quindi, il suo uso non è raccomandato.

I contraccettivi in donne con fattori di rischio

Nel 2009 l'OMS ha pubblicato la quarta edizione del documento "Medical eligibility criteria for contraceptive use"¹, in cui vengono esplicitate una serie di condizioni (età, patologie concomitanti, assunzione di farmaci) che possono determinare l'eleggibilità o meno alla contraccezione. Tali condizioni sono classificate in 4 categorie:

1. uso dei contraccettivi senza limitazioni;

2. benefici dell'uso dei contraccettivi superiori ai rischi;
3. rischi superiori ai benefici;
4. rischi inaccettabili.

In particolare in una donna come quella a cui si riferisce il quesito o più in generale **con più fattori di rischio** per malattia arteriosa cardiovascolare (età >40 anni, fumo, diabete e ipertensione) **non dovrebbero essere utilizzati i contraccettivi ormonali combinati** sia orali, che in formulazione di cerotto o anello vaginale, poiché potrebbero aumentare il rischio CV ad un livello inaccettabile.

I preparati a base di solo **progestinico** (in formulazione orale o come dispositivo intrauterino, IUD) **potrebbero essere utilizzati**, poiché i benefici superano i rischi (categoria 2 dell'OMS). Nelle donne di età >40 anni è particolarmente frequente l'insorgenza di **mestruazioni abbondanti**². In questo frangente potrebbe essere utilizzato uno IUD contenente levonorgestrel³, che presenta l'indicazione anche per la menorragia idiopatica⁴. I contraccettivi combinati orali (metodo prescritto dal ginecologo nel caso clinico) non andrebbero utilizzati in presenza di molteplici fattori di rischio CV.

Le formulazioni contenenti solo progestinico

In Italia vi è un'unica **formulazione orale** contenente solo progestinico per la prevenzione del concepimento. Essa contiene desogestrel 0,075 mg (Cerazette[®]) e il meccanismo d'azione principale consiste nell'inibizione dell'ovulazione⁵. In generale l'efficacia contraccettiva dei preparati orali contenenti solo progestinico non è inferiore a quella dei contraccettivi ormonali combinati¹ determinata per confronto indiretto, poiché non ci sono studi di confronto diretto tra desogestrel verso i contraccettivi ormonali combinati (**box 1**). **È prevista l'assunzione di una compressa per 28 giorni, senza interruzione**⁶. Desogestrel va somministrato all'incirca alla stessa ora (la protezione contraccettiva rimane inalterata se tra l'assunzione di 2 compresse sono trascorse fino a 36 ore)⁶. Il farmaco interagisce con induttori degli enzimi microsomiali (ad es fenitoina, barbiturici, carbamazepina e farmaci per l'HIV) e con prodotti a base di *Hypericum Perforatum*⁶.

Per quanto riguarda i **dispositivi intrauterini**, in Italia è disponibile un unico IUD a rilascio di progestinico (levonorgestrel, Mirena[®], **box 1**).

Rischi associati

• Sanguinamento irregolare

I contraccettivi orali contenenti solo progestinico sono associati a più giorni di sanguinamento e di spotting rispetto all'utilizzo dei contraccettivi orali combinati⁷ e il **sanguinamento irregolare** è la ragione più comune per cui viene interrotto il trattamento⁵. Le donne che utilizzano desogestrel per un anno dovrebbero essere avvisate che, nel corso dell'ultimo trimestre, 5 su 10 potrebbero risultare amenorriche o presentare rari episodi di sanguinamento, 4 su 10 potrebbero avere da 3 a 5 episodi di sanguinamento o di spotting⁸. Una corretta informazione può migliorare l'accettabilità dell'evento da parte della donna⁶.

Anche con il dispositivo intrauterino contenente levonorgestrel si possono avere frequentemente sanguinamenti irregolari e spotting nei primi 6 mesi, ma a un anno, di solito, i sanguinamenti sono lievi o si ha amenorrea⁹.

• Effetti avversi a livello CV e tromboembolico

Recentemente sono state pubblicate due metanalisi di 6

1. Farmacista, Dialogo sui Farmaci; 2. MMG, Verona. In collaborazione con la rete "Netaudit".

box 1**% di gravidanze inattese durante il 1° anno di uso¹**

Metodo	Uso comune	Uso perfetto ^a
Contraccettivi orali combinati o contenenti solo progestinico	8%	0,3%
IUD contenente levonorgestrel	0,2%	0,2%

^a utilizzo corretto e regolare

studi caso-controllo^{10,11}, che hanno valutato il rischio di **sviluppare infarto del miocardio o ictus** tra le donne che utilizzavano contraccettivi contenenti solo progestinico in formulazione orale, iniettabile o sottoforma di impianti sottocutanei. Dall'analisi emerge che, per i contraccettivi orali contenenti solo progestinico, non sembra esserci un aumento del rischio di ictus (OR 1,00; IC 95% 0,68-1,49)¹⁰ o di infarto (OR 1,05; IC 95% 0,60-1,85)¹¹; tuttavia non sempre sono stati esplicitati i principi attivi utilizzati, per cui l'effetto specifico di desogestrel sul rischio CV rimane ancora da chiarire. Inoltre, il numero di donne con storia di ipertensione, che rappresenta un importante fattore di rischio CV, era molto limitato¹¹. Le metanalisi concludono affermando che **i contraccettivi contenenti solo un progestinico dovrebbero essere utilizzati con cautela in donne con fattori di rischio CV^{10,11}**. Secondo l'OMS, quando in una donna sono presenti più fattori di rischio maggiori, il rischio di malattia CV potrebbe aumentare in maniera considerevole¹. Alcuni contraccettivi contenenti un progestinico potrebbero aumentare il rischio di **trombosi** anche se l'incremento è nettamente inferiore rispetto a quello dei contraccettivi orali combinati¹. Uno studio di coorte danese ha riscontrato un aumento del rischio, seppur non significativo, di trombosi venosa nelle donne che utilizzavano una pillola contenente unicamente desogestrel rispetto alle donne che non utilizzavano contraccettivi orali (OR 1,10; IC 95% 0,35-3,41)¹². Con i dispositivi intrauterini contenenti progestinico non sembra esserci un aumento del rischio (OR 0,89; IC 95% 0,64-1,26)¹².

• Cancro al seno

Le evidenze disponibili sull'associazione tra cancro al seno e l'utilizzo di un metodo contraccettivo contenente solo progestinico sono inconcludenti e il numero di donne studiate è esiguo. Alcuni studi hanno suggerito un rischio simile a quello dei contraccettivi orali combinati, altri invece un aumento molto lieve o nullo².

Per quanto tempo usare un contraccettivo

Secondo le linee guida inglesi, i **contraccettivi orali contenenti solo un progestinico** possono essere continuati fino ai 55 anni, ossia quando si suppone che nella maggior parte delle donne vi sia una perdita naturale della fertilità o fino a quando viene accertata la menopausa².

Gli IUD contenenti **levonorgestrel** sono efficaci per un periodo di 5 anni. Tuttavia in una donna di età ≥45 anni possono rimanere inseriti per 7 anni, o fino alla menopausa². È consigliabile un colloquio con la donna per discutere sull'opportunità di questa scelta, vista la diminuzione della

fertilità, i rischi associati all'inserzione e l'efficacia contraccettiva del metodo².

Esami di monitoraggio

È opportuna una valutazione clinica e una raccolta della storia medica della donna (età, metodi contraccettivi utilizzati in precedenza e problemi che si sono riscontrati, ciclo mestruale e data dell'ultima mestruazione, anamnesi generale e ginecologica ed ostetrica, incluse gravidanze ectopiche, eventuali allergie e farmaci in uso)^{5,9}. Inoltre, prima di prescrivere un progestinico orale andrebbero misurati la pressione arteriosa e il peso corporeo⁹. In una donna che decide di optare per un dispositivo intrauterino sarebbe opportuna un'anamnesi per rilevare eventuali malattie sessualmente trasmesse. È raccomandata una visita di follow up dopo 3 mesi dall'inizio della terapia (o in qualsiasi momento, se la donna lo richiede) nelle donne che utilizzano un contraccettivo orale contenente solo progestinico, allo scopo di discutere di eventuali effetti avversi o altri problemi legati all'utilizzo¹³. Nelle donne a cui è stato inserito uno IUD sarebbe opportuna una visita di follow up dopo il primo ciclo mestruale o dopo 3-6 settimane⁹.

La pillola contenente estradiolo/dienogest (Klaira®)

Da agosto 2009 è disponibile in Italia un nuovo contraccettivo contenente estradiolo valerato e dienogest, che è stata promossa, anche se in maniera fuorviante, come una "pillola naturale"¹⁴. Per valutare l'efficacia della formulazione sono stati condotti 3 studi su 2.266 donne, di cui solo il 25% presentava un'età >35 anni. Potevano partecipare agli studi solo donne fumatrici di età inferiore ≤30 anni^{15,16}. Quindi Klaira® non è stata studiata nelle donne fumatrici di età >35 anni. Inoltre secondo la scheda tecnica la **presenza di più fattori di rischio per malattie arteriose o venose** (aumento dell'età, fumo e ipertensione) **può anche rappresentare una controindicazione¹⁷**.

Quello che la paziente deve sapere

- Una donna di oltre 40 anni fumatrice e ipertesa che vuole utilizzare un metodo contraccettivo può avvalersi di un progestinico sia orale che sottoforma di dispositivo intrauterino (IUD), utile anche per la menorragia. Entrambi sono a totale carico della cittadina. Lo IUD con progestinico presenta un costo inferiore: € 207,00 per una durata di almeno 5 anni rispetto ad un costo di € 201,40 annuo per il contraccettivo orale.
- Il progestinico orale va assunto tutti i giorni, iniziando la successiva confezione senza interruzioni. Il più comune effetto avverso con l'utilizzo dei progestinici orali è il sanguinamento irregolare, che può essere variabile. Nel caso di un'alterazione del sanguinamento durante l'utilizzo del progestinico, è opportuno un consulto medico.
- Il progestinico non è associabile ad alcune terapie croniche come ad esempio quelle per l'epilessia, la nevralgia del trigemino o l'HIV. In questi casi deve essere considerato un altro metodo contraccettivo. Interazioni esistono anche con l'*Iperico* (Erba di San Giovanni).

BibliografiaDisponibile in www.dialogosulfarmaci.it.