

DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE

Laurea Triennale in Ostetricia

COORDINATORE: PROF P. GRECO

Promozione e tutela della salute psicosessuale in età giovanile

Contraccezione

È la temporanea sospensione della fertilità, finalizzata a prevenire, o a programmare, la procreazione. Un buon contraccettivo deve avere dei requisiti:

- ***Efficacia:** cioè la garanzia che non si verifichino gravidanze indesiderate;*
- ***Innocuità:** per la user e per i concepiti dopo la sospensione del contraccettivo*
- ***Reversibilità:** recupero della fertilità dopo la sospensione del contraccettivo*
- ***Praticità:** semplicità d'uso e costo contenuto*
- ***Accettabilità** (da parte della coppia per :religione ,cultura , governo)*
- ***Non interferenza con la dinamica del rapporto sessuale.***

Benfenati Silvia dic. 2015

PARAMETRI DI VALUTAZIONE DEI MEZZI CONTRACCETTIVI:

- EFFICACIA
- REVERSIBILITA'
- EFFETTI COLLATERALI
- CONTROINDICAZIONI MEDICHE
- NECESSITA' DI PRESCRIZIONE MEDICA
- SEMPLICITA' D'USO
- PROTEZIONE DALLE MALATTIE SESS. TRASMESSE
- COPERTURA CONTINUATIVA
- COOPERAZIONE DEL MASCHIO
- RAPPORTI SESS. FREQUENTI
- RAPPORTI SESS. SPORADICI
- MOTIVAZIONE DELLA RICHIESTA
- ACCETTABILITA'
- INTERFERENZA CON IL RAPPORTO SESS
- SGRADVOLEZZA FISICA O PSICHICA
- COSTO
- SEGRETEZZA

REQUISITI DI UN CONTRACCETTIVO IDEALE PER L'ADOLESCENTE

- **EFFICACIA OTTIMALE**

Immaturità (gravidanza a rischio);
dipendenza economica dai genitori

- **MASSIMA REVERSIBILITA'**

- **MINIMI EFFETTI COLLATERALI**

Bassa frequenza dei rapporti;
presumibilmente lungo periodo di utilizzo.

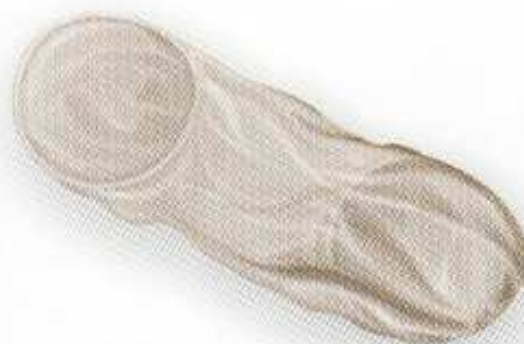
- **PIENA ACETTABILITA' DEL METODO**

Elevata discontinuità;immaturità psicologica(ambiguità rispetto al rapporto sess. ,ambiguità rispetto alla contraccezione);difficile programmazione del rapporto;difficoltà familiari.

I METODI CONTRACCETTIVI

- I METODI ORMONALI
- I METODI MECCANICI
(PROFILATTICO,
DIAFRAMMA, SPIRALE....)
- I METODI NATURALI
- I METODI CHIMICI (SPERMICIDA)!!!!

Metodi contraccettivi di barriera



Profilattico femminile

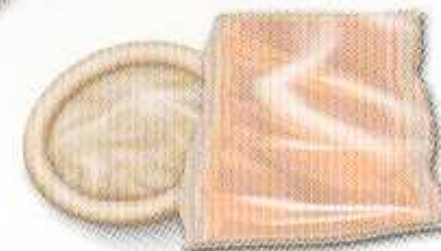
Cappuccio cervicale



Diaframma



Profilattico maschile



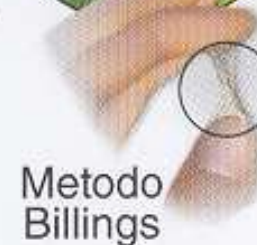
Metodi naturali di pianificazione delle nascite



Metodo della temperatura corporea basale



"Metodo del calendario" (basato sulla durata di almeno 6 cicli)



Metodo Billings

Contraccettivi
ormonali



Pillole
anticoncezionali



Cerotto
anticoncezionale



Contraccettivo
ormonale
iniettabile



Anello vaginale



Impianto
ormonale
sottocutaneo

Sistemi
intrauterini



Spirale
di rame

Sistema
ormonale
intrauterino
con
Levonorgestrel

Contraccezione
d'emergenza



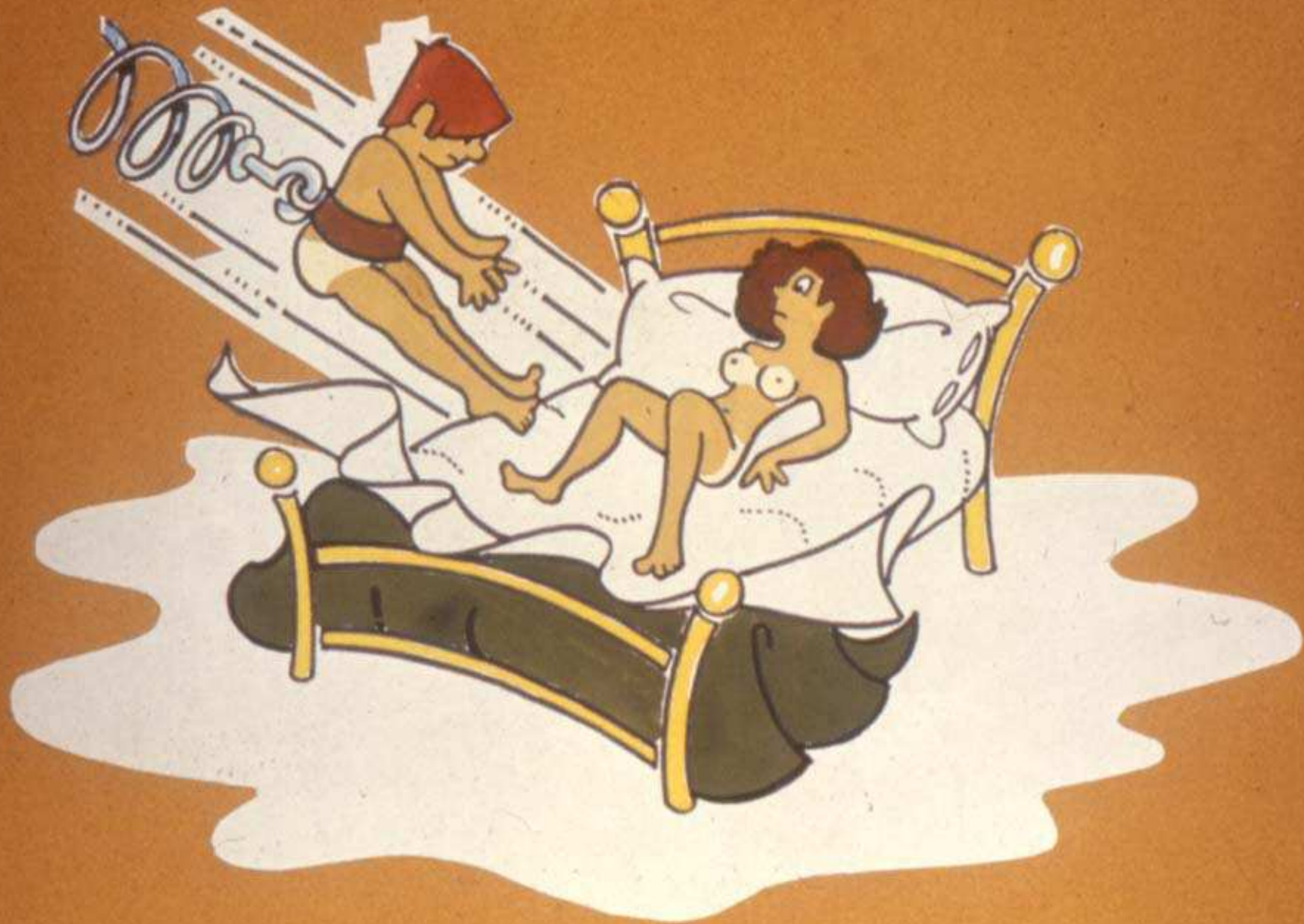
Altri metodi



Spermicidi

Spugne

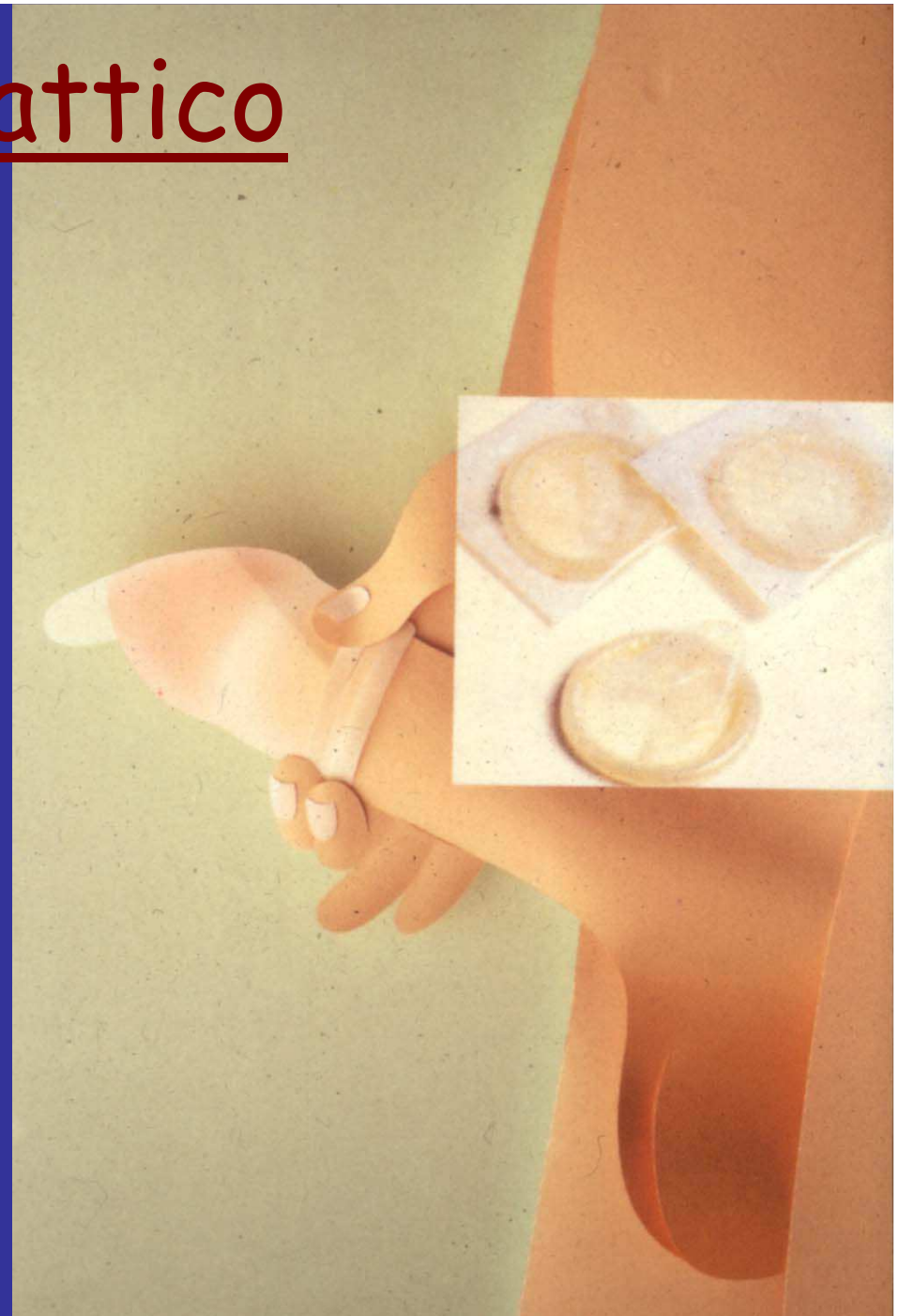
Coito interrotto



- Il coito interrotto, cioè l'estrazione del pene per far avvenire l'eiaculazione all'esterno della vagina, non è un metodo contraccettivo.
Infatti, anche prima dell'eiaculazione vengono emesse alcune gocce di liquido che possono contenere spermatozoi. Quindi, sia i rapporti in cui la penetrazione non è completa sia il coito interrotto sono ugualmente rischiosi per quanto riguarda la gravidanza.
- Gli svantaggi del coito interrotto sono: elevato rischio di gravidanza, interferenza con la sessualità, fonte di frustrazione, scarso soddisfacimento sessuale.
- Infine, il primo rapporto sessuale è a rischio come tutti gli altri.
Al contrario di quanto molti ragazzi credono, è necessario usare i contraccettivi fin dal primo rapporto, anche se la penetrazione non è completa.

Profilattico

- CHE COS'E'
- COME FUNZIONA
- COME SI USA (PRIMA DI OGNI CONTATTO TRA I GENITALI)
- DOVE SI TROVA
- ATTENZIONI (CONTROLLARE LA DATA DI SCADENZA, CONSERVARE IN LUOGO FRESCO E ASCIUTTO)
- NON USARE SE INDURITO, APPICCICOSO, INGIALLITO)
- NON DANNEGGIARLO ALL'APERTURA (NON USARE FORBICI, UNGHIE, OGGETTI AFFILATI, GIOIELLI)
- UTILIZZARE UN NUOVO PROFILATTICO AD OGNI RAPPORTO
- SE SI ROMPE DUARANTE IL RAPPORTO RIVOLGERSI AL MEDICO ENTRO 72 ORE(CPC)
- NON USARE LUBRIFICANTI A BASE DI OLIO





■ Come si usa il preservativo?

- Il profilattico va usato fin dall'inizio del rapporto: il coito interrotto non protegge dal virus.
- Apri con cura la confezione senza utilizzare oggetti taglienti.
- Srotola il preservativo sul pene in erezione stringendo il serbatoio tra il pollice e l'indice in modo da togliere l'aria (questo evita la possibilità di rottura durante il rapporto).
- Se fai uso di lubrificanti, accertati che siano a base d'acqua e non d'olio, perchè questi ultimi possono danneggiare il preservativo.
- Ogni preservativo si usa una volta sola e con una sola persona.
- In caso di rapporti oro-genitali rivolti a donna (bocca-vagina) lo si può tagliare ed utilizzare come una barriera.
- Al termine del rapporto trattienilo con le dita alla base del pene affinché non si sfili e non rimanga all'interno, quindi srotolalo e annodalo.
- Il lattice non è un materiale biodegradabile: dopo l'uso è opportuno gettarlo nei rifiuti, non per strada o nel wc.

PROFILATTICO

VANTAGGI

SEMPlicità' D'USO
FACILE REPERIBILTA'
BASSO COSTO
NON NECESSITA DI PRESCRIZIONE MEDICA
ASSENZA DI EFFETTI SISTEMICI
POSSIBILTA' D'USO DISCONTINUO
MASSIMA REVERSIBILTA'
PREVENZIONE DELLE MALATTIE S. TRASMESSE
POSSIBILE SEGRETEZZA

SVANTAGGI

- MEDIA EFFICACIA CONTRACCETTIVA
- ALTA MOTIVAZIONE ALL'USO
- SCARSA ACCETTABILITA' PER INTERFERENZA CON LA SESS.
- SGRADVOLEZZA FISICA
- USO DIPENDENTE DAL RAPPORTO SESS.

Il profilattico femminile

- E' un dispositivo costituito da due anelli di gomma collegati tra loro da un tubo in poliuretano.
- L'anello più piccolo viene inserito in fondo alla vagina e il più grande va a coprire i genitali esterni.
- Se usato correttamente è un sistema molto sicuro ma necessita di una continua lubrificazione artificiale in quanto l'attrito tra il pene e il preservativo può far sì che quest'ultimo si arrotoli.



IL PROFILATTICO FEMMINILE

Il **FEMIDOM** si compone di tre parti:

due anelli flessibili uniti insieme da una guaina di circa 17 cm; uno dei due anelli è ermeticamente chiuso all'estremità.

Va usato una sola volta e può essere inserito in vagina anche alcune ore prima del rapporto. Alla fine del rapporto non è necessario estrarlo subito .

Il femidom è realizzato in materiale [poliuretano](#) poiché offre una maggiore resistenza rispetto al lattice.

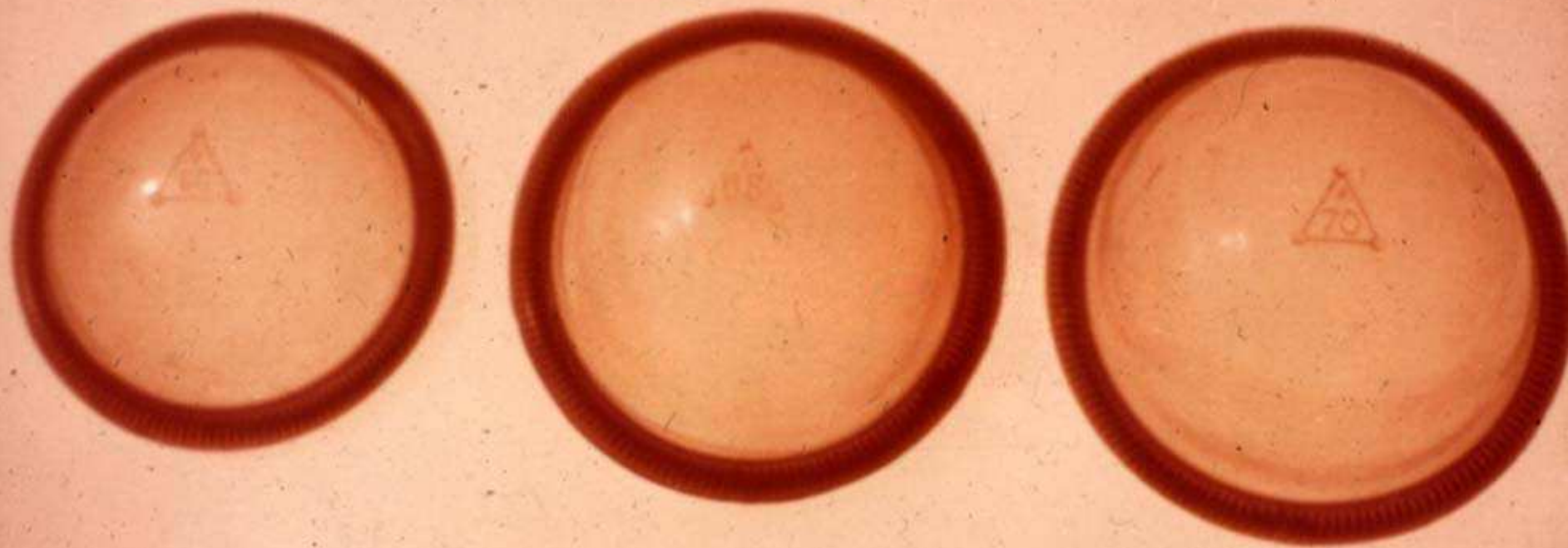


- Questo garantisce una piccola protezione in più contro alcune malattie sessualmente trasmesse, come l'herpes, rispetto al profilattico maschile. E' un po' più costoso del profilattico maschile. In Italia non è molto utilizzato. Ha uno spessore maggiore rispetto al profilattico maschile e l'inserimento richiede una certa pratica. Anche questa soluzione può essere utile nei rapporti occasionali. Come il preservativo per uomo, anche quello della donna non può essere riutilizzato e, quindi, va gettato subito dopo l'uso. L'efficacia di questo innovativo metodo contraccettivo è pari circa al 79%.

Vantaggi: Anche se percentualmente è meno efficace del preservativo per uomo, il condom per donna ha però un'alta efficacia nella prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale. Inoltre, il suo utilizzo può essere interrotto in qualsiasi momento, non richiede alcuna prescrizione medica e può, come quello maschile, essere inserito in qualsiasi momento.

Svantaggi: Rispetto al preservativo per uomo, è più costoso e meno facilmente reperibile; lo svantaggio peggiore, però, è la difficoltà nell'utilizzo e l'alta facilità di commettere errori durante l'inserimento. E' in vendita in Inghilterra, in Spagna e in alcuni Paesi Scandinavi.

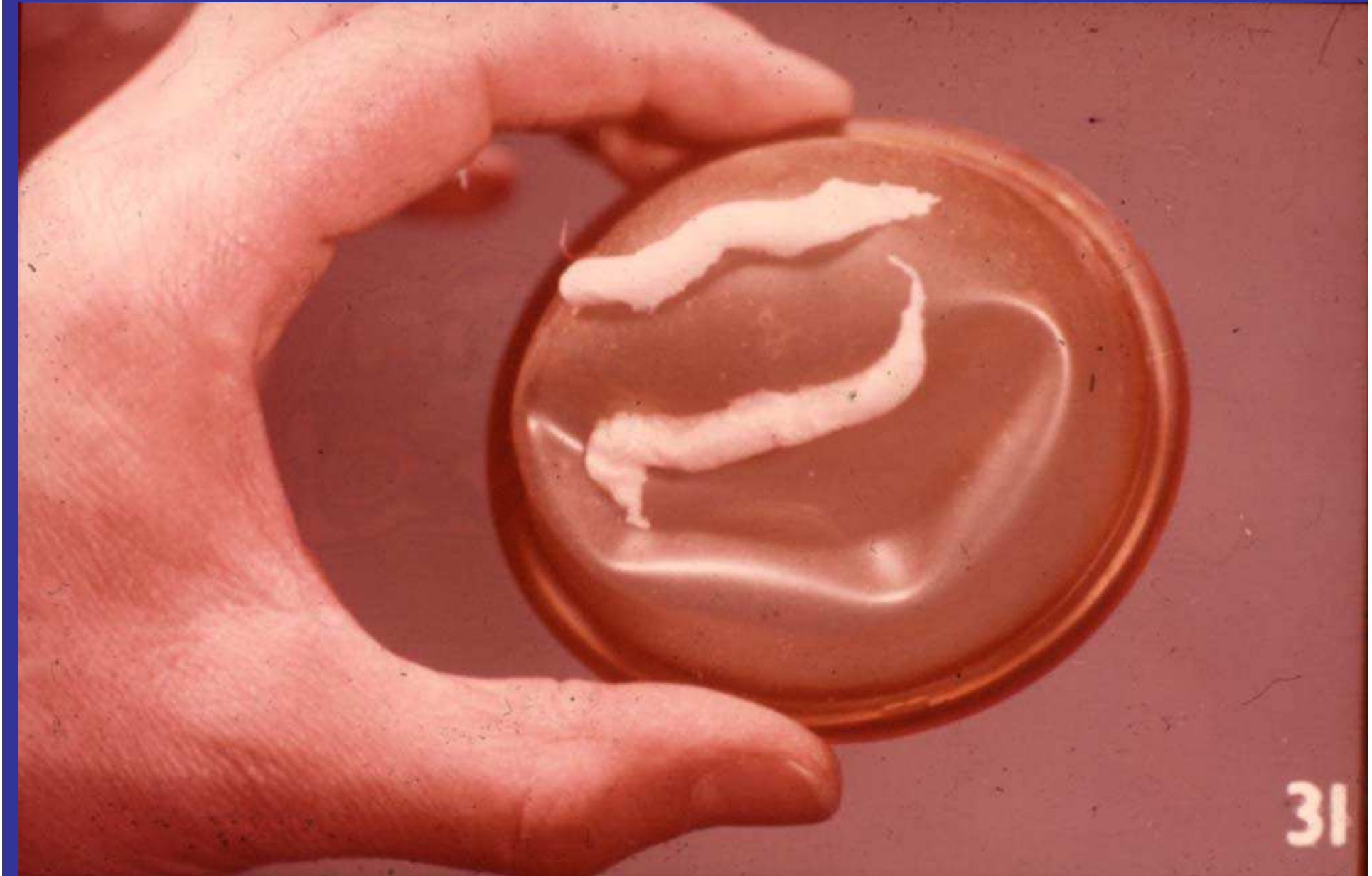
IL DIAFRAMMA



Il diaframma

- Metodo molto in voga negli anni '70, consiste nell'inserire una coppa di lattice montata su un anello di metallo flessibile ricoperto di crema spermicida in vagina in modo tale che ricopra L'OUE,
- così da isolare il collo dell'utero impedendo l'entrata degli spermatozoi. La sua capacità protettiva contro le gravidanze è di circa il 78-79% .
- Va inserito prima della penetrazione e va estratto 6/8 ore dopo il rapporto per consentire la morte degli spermatozoi presenti in vagina.
- E' fabbricato in varie misure e deve essere valutata l'adeguatezza del diametro da personale esperto (ostetrica o ginecologo) che devono accertarsi di aver spiegato bene l'uso di tale mezzo.
- In commercio, infatti, esistono diaframma di varie misure perché devono adattarsi perfettamente alle dimensioni della vagina; inoltre, è importante che un operatore sanitario esperto spieghi come inserirlo correttamente.
- In Italia attualmente, a differenza che nel resto dei paesi europei, le creme spermicide sono state dichiarate dannose per la salute e di conseguenza ne è stata vietata la commercializzazione anche per corrispondenza o via internet.
- Questo ne ha reso impossibile l'uso .

CON LA CREMA SPERMICIDA





In sintesi, sono queste le regole di base:

- lavare bene le mani con il sapone;
- tenere il diaframma con la cupola rivolta verso l'alto;
- Inserire lo spermicida in vagina;
- mettere circa un cucchiaino di spermicida sulla cupola e sull'anello flessibile, utilizzando le dita della mano;
- inserire il diaframma in vagina, in profondità; il diaframma deve coprire tutta la cervice .
- è importante ricordare che l'effetto protettivo del diaframma abbinato ad uno spermicida termina dopo circa 6 ore dall'inserimento; una volta trascorso questo lasso di tempo è necessario, quindi, aggiungere una nuova dose di spermicida, senza però togliere il diaframma.
- una volta tolto, il diaframma deve essere lavato con acqua fredda e sapone, deve essere asciugato accuratamente e conservato cosperso di borotalco all'interno della sua scatola. Se conservato correttamente, il diaframma può durare 2 anni e oltre;
- è necessario controllare eventuali rotture osservandolo attentamente contro luce prima di ogni rapporto;
- dopo il parto, è consigliabile evitare l'uso del diaframma per almeno 6 settimane;
- in caso di un aumento o di una riduzione del peso corporeo di 10 chili o più è necessario verificare l'adeguatezza del diametro.

Vantaggi: Il suo utilizzo può essere interrotto in qualsiasi momento; semplicità d'uso, basso costo, assenza di effetti sistemici, massima reversibilità, possibilità d'uso discontinuo, migliora la conoscenza del proprio corpo.

Svantaggi: Il difetto maggiore del diaframma, come il solo utilizzo dello spermicida, è di non proteggere contro il rischio di infezioni sessualmente trasmesse. Inoltre, può causare irritazioni se la donna presenta intolleranza al prodotto spermicida o allergia al lattice . Deve essere misurato da personale esperto (ostetrica o ginecologo) ,necessita di addestramento, media efficacia, alta motivazione all'uso, difficile segretezza, scarsa accettabilità per interferenza con la sessualità, fonte di ansia per le inesperte, uso dipendente dal rapporto sessuale.

I PRODOTTI SPERMICIDA

Si tratta di preparazioni a base di sostanze tensioattive sotto forma di crema, gel, compresse, supposte o schiuma da applicare profondamente in vagina prima del rapporto sessuale (massimo 1 ora prima, per evitare che le sostanze chimiche si disattivino), così da ricoprire bene il collo dell'utero. La loro principale caratteristica è di disattivare gli spermatozoi, grazie al nonoxynol-9, la sostanza chimica presente in tutti i prodotti che permette di creare una vera e propria barriera tra gli spermatozoi e la cervice. Secondo le più recenti indagini, i prodotti a base di schiuma sembrano essere più efficaci degli spermicidi sotto forma di creme e gel, sia per il più facile inserimento in vagina, sia perché i prodotti schiumosi riescono ad "attaccarsi" più facilmente alle pareti del collo dell'utero.

- In Italia attualmente, a differenza che nel resto dei paesi europei, le creme spermicide sono state dichiarate dannose per la salute e di conseguenza ne è stata vietata la commercializzazione anche per corrispondenza o via internet.

Vantaggi: il loro utilizzo può essere interrotto in qualsiasi momento; semplicità d'uso, basso costo, assenza di effetti sistemici, massima reversibilità, possibilità d'uso discontinuo, migliora la conoscenza del proprio corpo.

Svantaggi: A causa della possibile disattivazione dopo circa 1 ora dall'applicazione. è consigliabile utilizzare il prodotto circa 15 minuti prima del rapporto sessuale. Questo, in molti casi, può interrompere l'intimità e far calare il desiderio. Inoltre, possono presentarsi casi di irritazioni ai genitali sia nella donna sia nell'uomo. L'handicap più serio degli spermicidi, però, è di non avere alcun ruolo nella protezione contro le malattie a trasmissione sessuale.

«CONTRAGEL»

IL CAPPuccio CERVICALE



Cappuccio cervicale

- Tale metodo consistente in un “cappuccio” di dimensioni ridotte da inserire direttamente, prima di ogni rapporto, sul collo dell’utero.
- E’ sempre stato poco diffuso nel nostro paese.

LA SPUGNA



Spugne

Fatte di poliuretano e imbevute di uno spermicida, vengono introdotte a ridosso del collo dell'utero.

La loro funzione è quella di assorbire tutto il liquido seminale, impedendo l'accesso al canale cervicale degli spermatozoi. Hanno scarsa efficacia contraccettiva

LA SPUGNA

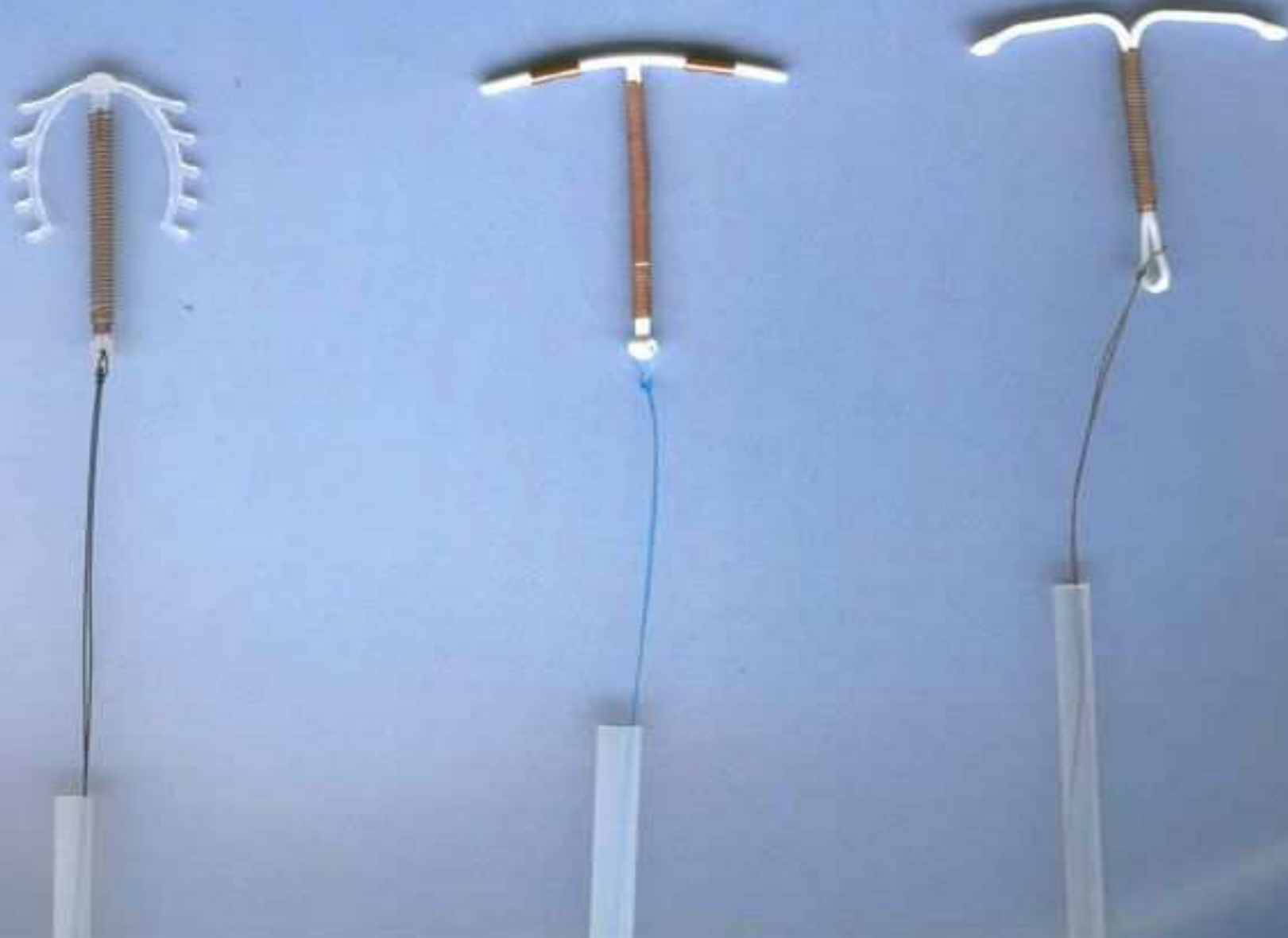
Alcuni studi
dimostrano che l'uso
della sostanza
spermicida più
diffusa, il [nonoxynol-](#)
[9](#), aumenterebbe il
rischio di contagio
dell'[HIV](#) e di altre
[malattie](#)
[sessualmente](#)
[trasmissibili](#) poiché
sarebbe causa di
abrasioni sulla
mucosa vaginale in
grado di facilitare la
trasmissione del
[virus](#).

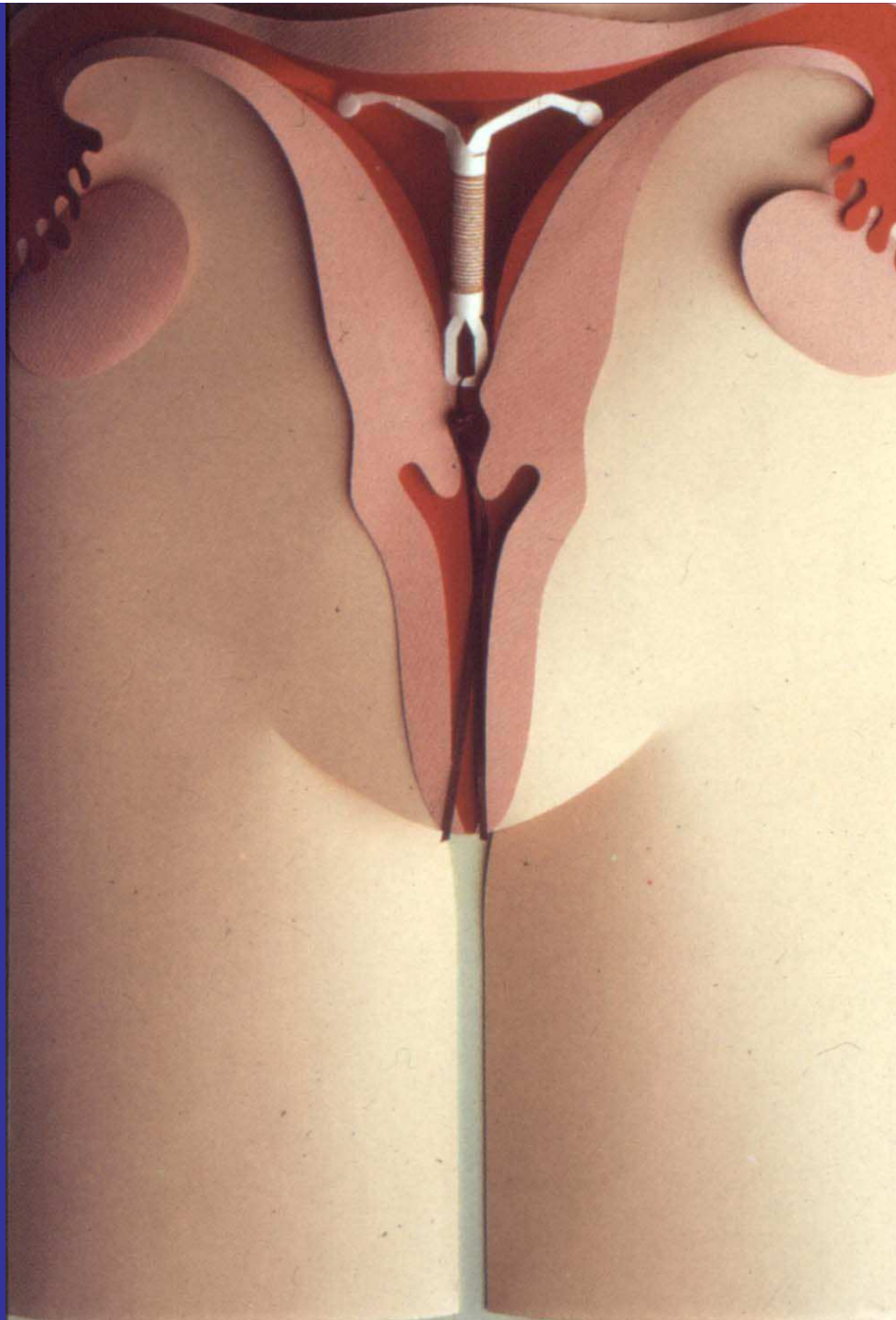


Vantaggi: il loro utilizzo può essere interrotto in qualsiasi momento; semplicità d'uso, basso costo, assenza di effetti sistemici, massima reversibilità, possibilità d'uso discontinuo, migliora la conoscenza del proprio corpo.

Svantaggi: A causa della possibile disattivazione dopo circa 1 ora dall'applicazione. è consigliabile utilizzare il prodotto circa 15 minuti prima del rapporto sessuale. Questo, in molti casi, può interrompere l'intimità e far calare il desiderio. Inoltre, possono presentarsi casi di irritazioni ai genitali sia nella donna sia nell'uomo. L'handicap più serio delle spugne, però, è di non avere alcun ruolo nella protezione contro le malattie a trasmissione sessuale.

IUD DI FORME DIVERSE





I Dispositivi Intrauterini (IUD)

Si tratta di un piccolo dispositivo in plastica e rame, che deve essere inserito all'interno dell'utero e può rimanervi anche per 5 anni. In genere, la spirale deve essere inserita durante il flusso mestruale, entro 2 giorni dal suo termine, poiché il canale cervicale in questi giorni è più ampio e, quindi, l'inserimento risulta più facile e meno fastidioso inoltre si esclude lo stato di gravidanza. La percentuale di insuccesso dello IUD si aggira intorno all'1%-3%, ma sembra raggiungere valori inferiori all'1% nei modelli di ultima generazione.

Vantaggi: Garantisce una contraccezione a basso rischio e di lunga durata (3-5 anni); non necessita interruzioni durante il rapporto e, quindi, non interferisce con il desiderio sessuale.

Svantaggi: Lo IUD non offre protezione contro l'infezione da HIV o altre malattie sessualmente trasmissibili (molteplicità dei partners), può causare sporadiche perdite o perdite più abbondanti e forti contrazioni durante le mestruazioni (sintomi che, però, tendono a scomparire dopo 2-3 mesi dall'inserimento) o altri effetti collaterali o complicanze come pid. La caratteristica, comunque, che rende particolarmente "scomodo" questo contraccettivo è la necessità per la donna di recarsi da un medico per l'inserimento e la rimozione. Non può essere inserito nelle nullipare (compromissione della fertilità futura; canale cervicale ristretto), è necessario eseguire una visita ginecologica e un pap test prima dell'inserimento.

L'utente deve firmare un modulo per il consenso all'inserimento in cui vengono descritti i possibili rischi ed effetti collaterali, necessita di controlli medici e presenta controindicazioni.

IUD al progesterone

si utilizzano per la Contraccezione e con notevole successo, nella terapia dell'iperplasia endometriale.

IUDs al progesterone contengono un serbatoio che rilascia ogni giorno una piccola quantità di progestinico (20 ug di levonorgestrel).

Sono molto utili nelle donne con menometrorragia e/o dismenorrea: con l'uso continuativo i flussi si riducono ed i dolori scompaiono.

Rispetto a quelli classici al rame, gli IUDs al progesterone hanno lo svantaggio di un più alto costo .

L'inserimento di un IUD può provocare dolore e reazione vagale (ipotensione, bradicardia) da stimolazione cervicale.

- Mirena è efficace per un periodo di 5 anni. Il rilascio iniziale di levonorgestrel *in vivo* è di circa 20 mcg/24h e si riduce a 10 mcg/24h dopo 5 anni. Nell'arco di 5 anni il rilascio medio di levonorgestrel è di circa 14 mcg/24 h.
- Nelle donne in terapia ormonale sostitutiva, Mirena può essere utilizzato in associazione a preparati orali o transdermici a base di solo estrogeno.
- Mirena, quando inserito correttamente seguendo le istruzioni, ha una percentuale di fallimento approssimativamente dello 0,2% a un anno ed una percentuale di fallimento cumulativa circa dello 0,7% a 5 anni.

- Mirena esplica un effetto progestinico principalmente locale nella cavità uterina. Le elevate concentrazioni di levonorgestrel nell'endometrio inibiscono la sintesi endometriale di recettori degli estrogeni e del progesterone, rendendo l'endometrio insensibile all'estradiolo circolante, con una marcata azione antiproliferativa.
- L'ispessimento del muco cervicale impedisce il passaggio degli spermatozoi nel canale cervicale. All'interno dell'utero e delle tube la motilità e la funzionalità degli spermatozoi vengono inibite, impedendo il concepimento. In alcune donne l'ovulazione viene soppressa.

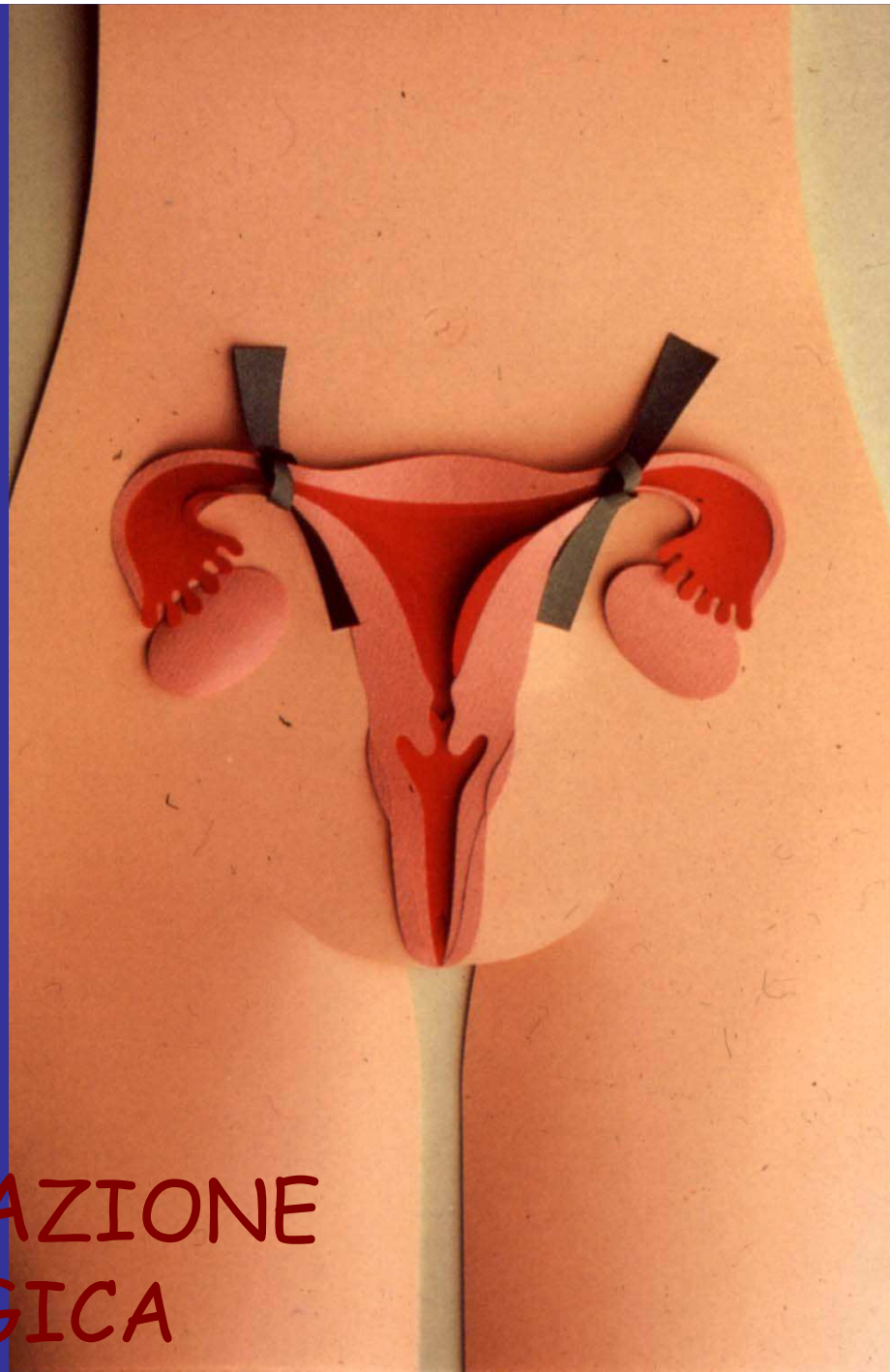
- Il rilascio di levonorgestrel nella cavità uterina inizia subito dopo l'inserimento di Mirena, a quanto si evince dalle misurazioni delle concentrazioni sieriche. L'alta esposizione locale al farmaco nella cavità uterina, che è importante per l'azione locale di Mirena sull'endometrio, porta ad un forte gradiente di concentrazione dall'endometrio al miometrio (gradiente endometrio-miometrio >100 volte), e a basse concentrazioni di levonorgestrel nel siero (gradiente endometrio-siero >1000 volte).

Jaydess



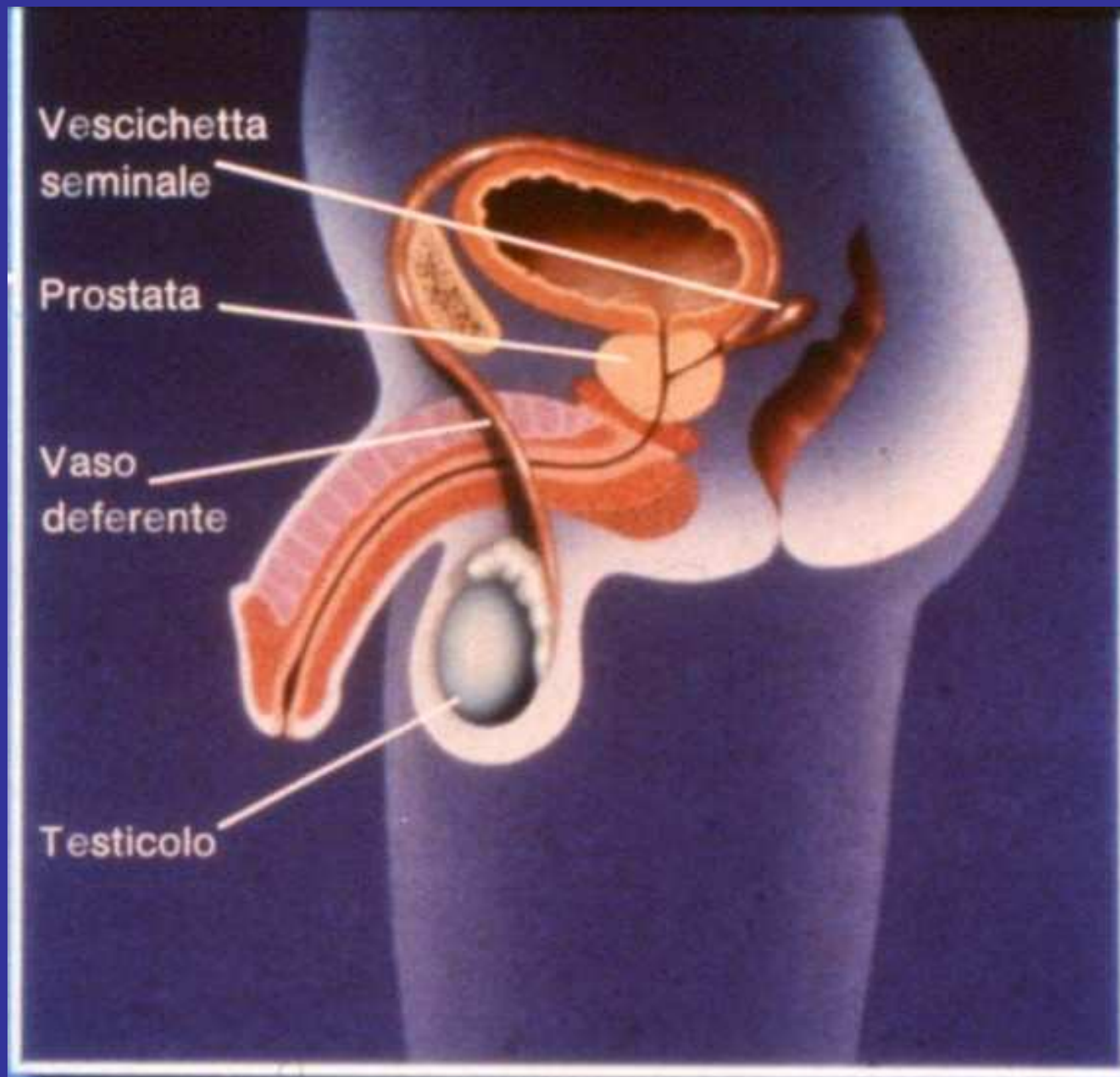
I METODI NATURALI

- "IL CALENDARIO DELL'OVULAZIONE"
(METODO OGINO-KNAUS)
- RILEVAZIONE DELLA TEMPERATURA
INTERNA (METODO TERMICO)
- PRESENZA DEL MUCO CERVICALE
(METODO BILLINGS)



STERILIZZAZIONE
CHIRURGICA

VASECTOMIA NELL'UOMO



Metodo chirurgico

- La sterilizzazione maschile e femminile è un sistema contraccettivo **non reversibile**
- Nelle **donne** comporta la sezione **delle tube** che può essere eseguita per via addominale classica , per via laparoscopica o per via vaginale. Se eseguita correttamente la sicurezza è assoluta.
- Va eseguita sempre in **anestesia** .
- E' totalmente priva di effetti collaterali (rischio chirurgico).
- Negli uomini comporta la **legatura dei deferenti alla radice dello scroto**, condotti che consentono il trasporto degli spermatozoi dai testicoli all'uretra per formare il liquido seminale (vasectomia).
- Può essere eseguita in **anestesia locale senza ricovero**, può dare qualche gonfiore nei primi giorni.
- Se eseguita correttamente è **totalmente sicura**; deve essere considerata irreversibile, in quanto i tentativi di ricanalizzazione non sempre sono seguiti da un ripristino della fertilità.

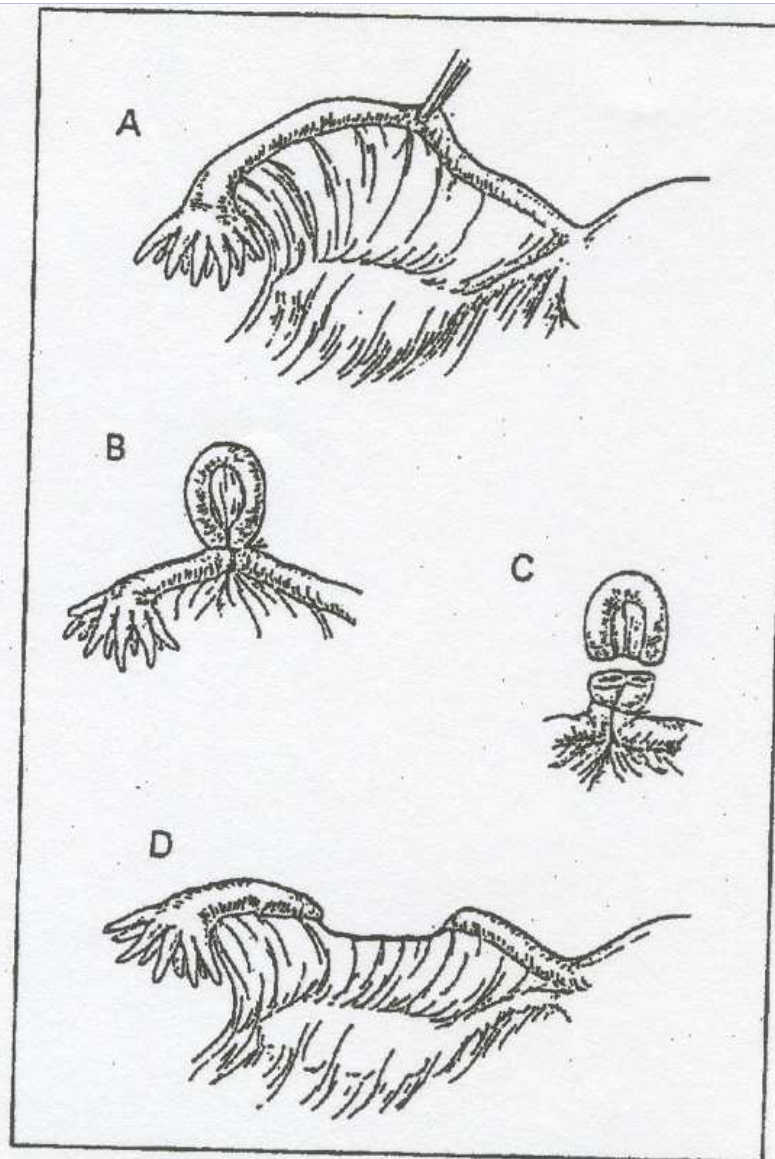
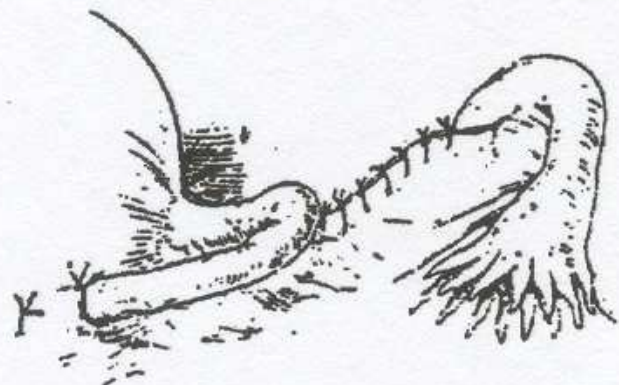
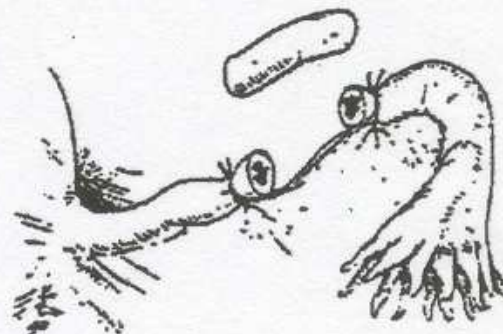


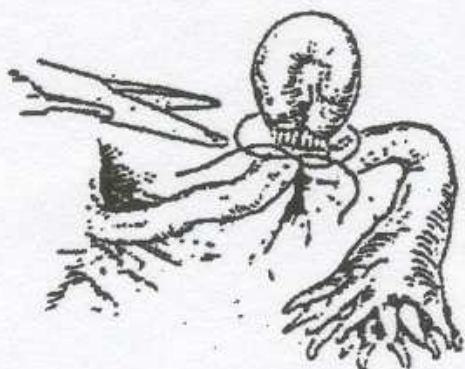
Figura 10.11. Sterilizzazione femminile secondo Pomeroy. La tuba viene sollevata (A), si forma un'ansa che viene legata con suture riassorbibili alla base (B). L'ansa viene quindi tagliata (C). Dopo che le suture si sono riassorbite, i segmenti prossimale e distale si separano (D) ed il tessuto cicatriziale «sigilla» le aperture delle tube.



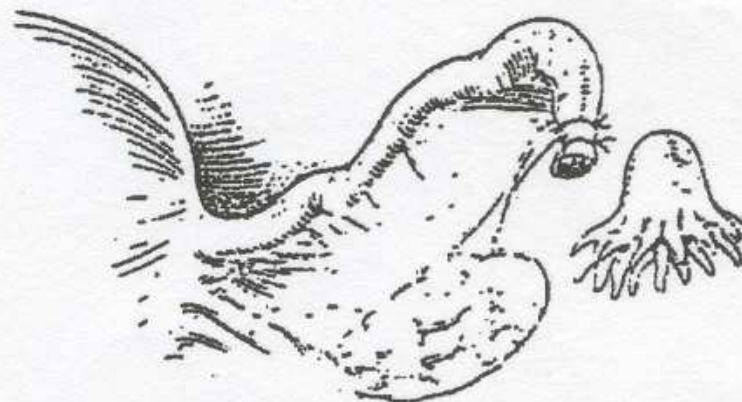
1. Secondo Irving: l'estremo mediale della salpinge sezionata è affossato posteriormente nel miometrio mentre quello distale nel mesosalpinge.



2. Secondo Parkland: un segmento intermedio viene separato dal mesosalpinge in una zona avascolare, il segmento viene quindi legato ai due estremi con sutura a lento riassorbimento e quindi asportato.



3. Secondo Madlener: un'ansa della salpinge viene schiacciata con la pinza e quindi legata senza essere rimossa.



4. Secondo Kroener: la tuba viene legata a livello dell'ampolla, quindi la porzione distale incluse le fimbrie viene asportata.

Figura 10.12. Altre tecniche di sterilizzazione femminile.

- La sterilizzazione era vietata dal codice Rocco (rimasto in vigore fino al 1978) del periodo fascista, che vietava anche la contraccezione e l'aborto .
- Sull'aborto è stata emanata la legge 194/78, mentre il divieto a qualunque forma di contraccezione è semplicemente caduto.
- Per l'intervento di sterilizzazione invece si è creato un conflitto fra chi riteneva che l'abrogazione del codice Rocco liberalizzasse automaticamente questa procedura, chi sosteneva che andasse comunque regolamentata (per esempio solo dopo i 35 anni, dopo i 30 anni con un figlio, sempre con tre figli ecc. - vi sono anche delle proposte di legge mai discusse) e chi sosteneva che avrebbe potuto essere considerata come violazione di quell'articolo penale che vieta le "lesioni gravi su consenziente".
- Questa situazione è stata in qualche modo scavalcata dall'inserimento nei **D.R.G. (l'elenco degli interventi che le Regioni rimborsano agli ospedali) della voce "sterilizzazione chirurgica"**.

CONTRACCETTIVI ORMONALI

- c.o. per os
- Anello vaginale
- Cerotto transdermico
- IUD medicato
- Impianti sottocutanei
- Preparati iniettabili a lunga durata d'azione
(Non disponibili in Italia)

Contraccettivi Orali

- **Pillole combinate
COC**
 - Monofasiche
 - Bifasiche
 - Trifasiche
 - Quaddrifasiche
- **Pillole a base di solo progestinico (POPs)**

MONOFASICA

TRIFASICA



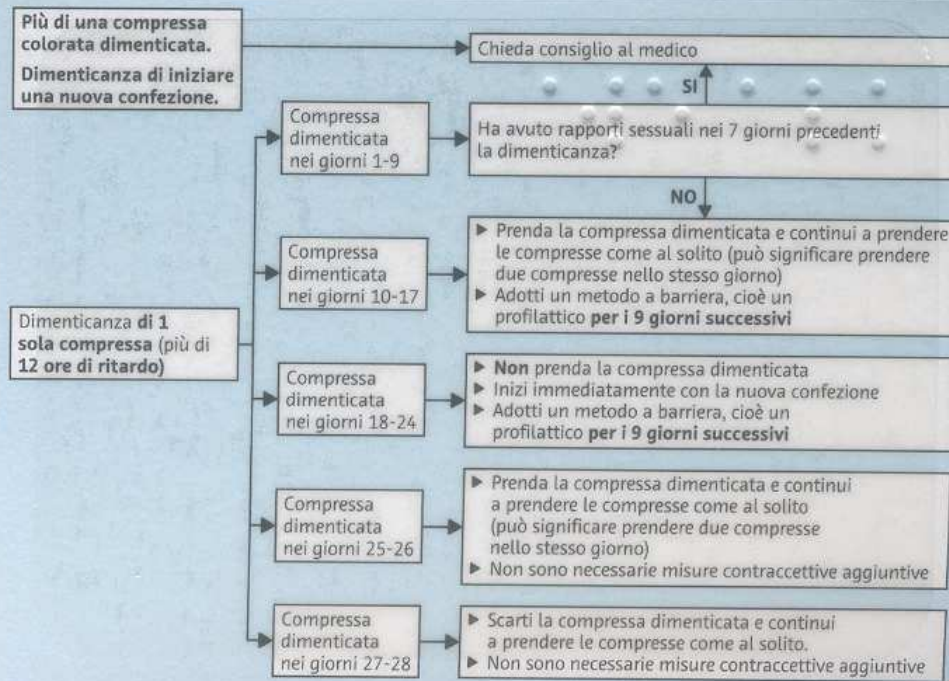
BIFASICA-MONOFASICA-28 GIORNI



SOLO PROGESTERONE

**3 mg di
estradiolo
valerato,**

**2 mg di
estradiolo
valerato
e 3 mg di
dienogest**



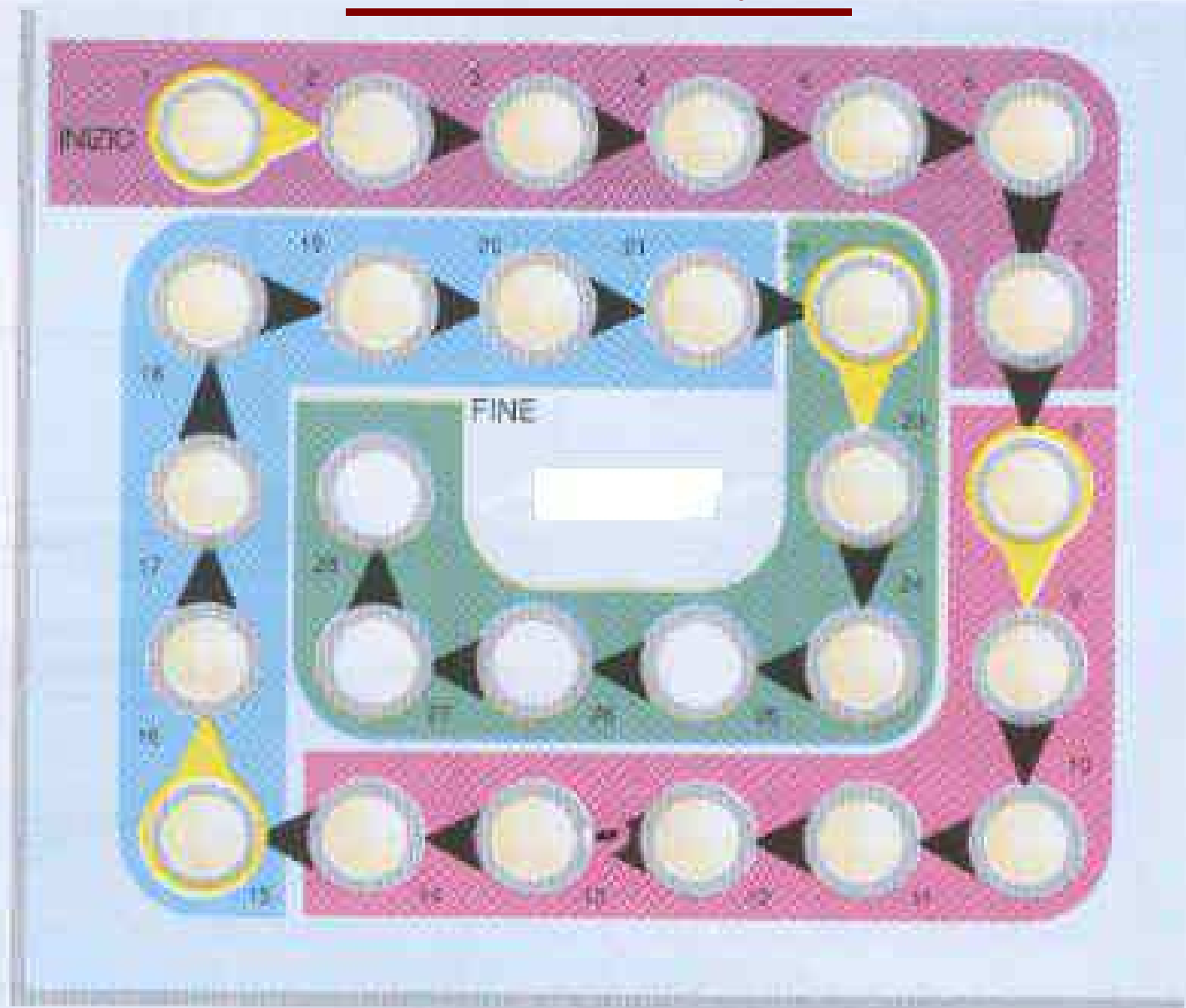
**2 mg di estradiolo
valerato e
2 mg di
dienogest,**

**1 mg di
estradiolo
valerato**

**non
contengono
principi attivi**



28 GIORNI



Efficacia Contraccettiva

Requisito fondamentale che un contraccettivo deve possedere.

- Efficacia teorica: percentuale di fallimento (cioè numero di gravidanze), nonostante l'uso corretto del metodo.
- Efficacia d'uso: percentuale di fallimento realmente osservata in una popolazione e dipendente da svariati fattori (accettabilità, dimenticanze etc.)

L'efficacia si valuta con:

L'Indice di Pearl: numero di gravidanze indesiderate osservate in 100 donne, che usano un dato metodo contraccettivo per 12 mesi

Meccanismo d'azione dei CO

Inibizione dell'ovulazione: sfrutta la soppressione della secrezione di gonadotropine (LH e FSH), tramite il meccanismo di feed-back; il picco di LH è soppresso e non avviene l'ovulazione.

Modifiche del muco cervicale: vengono modificati la quantità e lo stato chimico-fisico del muco cervicale. Il muco diventa vischioso e non consente la penetrazione degli spermatozoi

Modificazioni dell'endometrio: vengono indotte modifiche tali da renderlo inadatto ad accogliere un ovulo incidentalmente prodotto e fecondato.

Estroprogestinici: evoluzione

Fin dall'inizio dell'uso nella pratica clinica degli estroprogestinici per *os*, si è cercato di raggiungere 2 obiettivi:

- trovare il dosaggio minimo efficace;
- mantenere un livello sufficiente di sicurezza farmacologica.

Requisiti necessari per un moderno EP

- Alta efficacia.
- Quantità di ormoni più bassa possibile.
- Buon controllo del ciclo.
- Buona tollerabilità (bassa incidenza di effetti collaterali).
- Neutralità metabolica globale.
- Buon bilanciamento tra componente estrogenica e componente progestinica.

Paure legate all'uso degli estroprogestinici

- Aumento di peso
- Ritenzione di liquidi
- Perdite ematiche
- Ipomenorrea
- Depressione
- Infertilità futura

Estroprogestinici: effetti collaterali estrogeno-dipendenti

- Nausea
- Cefalea
- Vertigini
- Aumento di peso (per ritenzione idrica)
- Tensione mammaria

Requisiti necessari per la componente progestinica

- Alta attività progestinica → adeguata efficacia antigonadotropa
- Attività antiestrogenica → ↓ effetti collaterali estrogeno-dipendenti
su metabolismo – endometrio – coagulazione
- Moderata attività androgenica → no effetti su peso corporeo ed acne
- Non attività mineralcorticoide → no ↑ pressione arteriosa
no ritenzione idrica

Estroprogestinici: effetti collaterali progestinico-dipendenti

- Aumento di peso
- Stanchezza – affaticabilità
- Depressione
- Alterazioni della libido
- Seborrea – acne
- Colestasi

Estroprogestinici: effetti collaterali

- Sanguinamento da rottura: *breakthrough bleeding* (BTB) o *spotting* (S)
- Riduzione del flusso mestruale
- Scomparsa del flusso (amenorrea)
- Nausea
- Aumento di peso (per ritenzione di sodio ed acqua per azione degli steroidi)
- Cefalea

Estroprogestinici

Adeguate interazione tra
componente estrogenica e
componente progestinica



pillola ben “bilanciata”
dal punto di vista
endocrino/metabolico

Estroprogestinici: effetti collaterali – fattori determinanti

Proprietà della combinazione
(tipo-dose del progestinico
e dell'estrogeno usati e
loro rapporto)

- Risposta individuale
- Profilo endocrino/metabolico
- Composizione corporea
- Fattori psicologici
- Età, peso

Etinilestradiolo (EE)

- Estrogeno più utilizzato nei preparati estroprogestinici orali.
- Dosaggi: 50, 35, 30, 20, 15 mcg/die.
- Rapido assorbimento dopo somministrazione per *os* a livello gastrico – solfatazione intestinale – deconiugazione con riattivazione – circolo enteroepatico o escrezione con la bile.
- Importante *first pass metabolism* (40-60%), soprattutto per la grande variabilità della coniugazione intestinale.
- Picco plasmatico dopo 1-2 ore.
- Emivita variabile da 13 ore a 27 ore.

Classificazione dei progestinici [1]

a) **Derivati del progesterone naturale**

- Progesterone micronizzato
- Didrogesterone

b) **Derivati del 17OH-progesterone**

- Medrossiprogesterone acetato (MAP)
- Ciproterone acetato (CPA)
- Clormadinone acetato (CMA)

Classificazione dei progestinici [2]

c) **Derivati del 19-nortestosterone**

- Noretisterone acetato
- Linestrenolo
- Etinodiolo acetato
- Levonorgestrel (LNG)
- Gestodene (GSD)
- Desogestrel (DSG)
- Dienogest (DNG)

d) **Derivati del 19-norprogesterone**

- Promegestone
- Nomegestrolo acetato (NomAc)
- Medrogestone

e) **Derivati dello spirolattone**

- Drospirenone (DRSP)

Composizione

Componente estrogenica:

EtinilEstradiolo (EE) o E2 (estradiolo)

Componente progestinica

I generazione

II generazione

III generazione

Derivati dal
19-Nor-Testosterone

Drospirenone (Yasmin ,
Yasminelle, Yaz)

Clormadinone acetato (Belara)

Ciproterone acetato (Visofid e Diane)

.....

Progestinici usati nei CO

Derivati dal 19-Nor-Testosterone:

I gen. {
Etinodiol diacet
Linogestranol
Noretisterone
Norestisterone ac.
Noretinodrel

II gen. {
Norgestrel
Levonorgestrel
Norgestrienone

III gen. {
Desogestrel (etonogestrel): Nuvaring
Gestodene
Norgestimato (Norelgestromina): Evra

Derivati dallo Spironolattone:

Drospirenone (Yasmin = 3 mg + 30 µg EE)

(Yasminelle= 3 mg + 20 µg EE) (Yaz= 3mg + 20 µg EE)

Componente estrogenica

Fino a poco tempo fa ,date le proprietà dei progestinici, la componenete estrogenica utilizzata era l'ETINILESTRADIOLO (EE) .

Ora, grazie al NOMEGESTROLO ACETATO ,un progestinico dotato di forte attività antigonadotropa,privo di attività androgenica ,estrogenica e glucocorticoide e dotato di un'emivita prolungata , è stato possibile sviluppare una pillola contenente un estrogeno naturale , il 17Beta – estradiolo.

Estrogeno : sopprime FSH,potenzia l'azione del progestinico

Componente progestinica

Il progesterone naturale ha una scarsissima biodisponibilità in quanto viene rapidamente metabolizzato nell'intestino e nel fegato. Per questo motivo, si utilizzano progestinici di sintesi.

ATTIVITA' FARMACOLOGICA DEL PROGESTINICO NELLA P.

Attività antigonadotropa, emivita prolungata per una solida efficacia e proprietà antiestrogeniche e antiandrogeniche associate all'assenza di attività glucocorticoide ,androgenica o estrogenica ,in modo da preservare i benefici della componente estrogenica .

Estroprogestinici la pillola “ideale” [1]

Primi EP: *alte dosi di ormoni*



marcata soppressione
ipotalamo-ipofisaria

+



maggiori
effetti collaterali

Estroprogestinici la pillola “ideale” [2]

EP a basso dosaggio



etinilestradiolo (30-20-15 mcg)

+

nuovi progestinici
ad alta attività soppressiva
su asse ipotalamo-ipofisi

Un nuovo concetto di estroprogestinico

Al fine di migliorare la salute ed il comfort della donna, gli EP sono stati sottoposti a continui cambiamenti:

- le dosi di EE sono state ridotte;
- progestinici non-androgenici sono stati combinati con EE;
- sono stati sviluppati nuovi regimi di somministrazione come la via non orale (transdermica, vaginale).

La tendenza attuale è verso l'uso di estrogeni non etinilati, invece dell'EE.

EP con estrogeno naturale [2]

- Il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) è associato con gli EP contenenti le dosi di EE maggiori, quindi il tentativo di ridurre il dosaggio di EE è stato perseguito con forza nel tempo dai ricercatori.
- L'introduzione di un estrogeno naturale può ridurre l'impatto estrogenico globale di un EP.
- In tal senso, la sostituzione dell'EE con l'E2 naturale può essere considerato un progresso per la sicurezza d'uso.

Dose di EE e rischio relativo di TEV

DOSE EE

30-40 mcg

20 mcg

50 mcg

OR (IC 95%)

1,0 (Ref.)

0,6 (0,4-0,9)

1,6 (0,9-2,8)

p = 0,02

SHBG come indicatore di estrogenizzazione

- I livelli di SHBG sono determinati dal grado di estrogenizzazione epatica che viene determinato dall'EP in base al rapporto tra componente estrogenica e componente progestinica.
- È interessante ricordare come la SHBG sia stata suggerita come indicatore del rischio di TEV con l'uso di EP.

van Vliet HA, et al. *Hum Reprod* 2005.
Odland V, et al. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002.
van Vliet HA. *Contraception* 2009.

Proprietà specifiche del DNG

- DNG è un 19-nor derivato del testosterone senza gruppo etinilico, ma con un gruppo cianometilico.
- Breve emivita plasmatica (11 ore).
- Potente azione progestinica sull'endometrio.
- Alta biodisponibilità orale.
- Potente attività antiandrogenica (pari al 40% del ciproterone acetato).
- Non legame significativo con proteine di trasporto (SHBG, CBG).
- Legato nel plasma per il 90% all'albumina, 10% libero.

NomAc/E2: conclusioni

- E2 (componente estrogenica) per evitare gli effetti negativi associati con l'uso di EE.
- NomAc (componente progestinica), un derivato del 19-norprogesterone, per evitare effetti secondari di tipo estrogenico, androgenico e/o glucocorticoide.
- Schema 24 + 4 per aumentare l'effetto antigonadotropo e diminuire i sintomi premestruali e mestruali.
- Schema monofasico = costanza dei livelli ormonali.

Il regime monofasico

Un EP monofasico fornisce una dose costante quotidiana di estrogeno e di progestinico, mentre i regimi multifasici comportano dosi variabili dei due componenti ormonali durante il ciclo di somministrazione.

L'EP monofasico presenta una maggiore facilità di utilizzo⁽¹⁾.

- Gli svantaggi potenziali dell'EP multifasico comprendono un aumento del rischio di errori nella assunzione della compressa a causa dei differenti colori e composizione delle compresse, ed una possibile aumentata incidenza di fallimento del metodo⁽²⁾.

Il regime a 24 giorni è ben tollerato e farmacologicamente più efficace del regime a 21 giorni^(3, 4).

Un periodo libero più breve senza EP consente una maggiore attività dal punto di vista farmacologico ed una minore fluttuazione dei livelli ormonali⁽⁵⁾.

1. Glasier A. *Nat Cell Biol* 2002.

2. Grimes DA, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.

3. Bachmann G, et al. *Contraception* 2004.

4. Nakajima ST, et al. *Contraception* 2007.

5. Schlaff WD, et al. *Am J Obstet Gynecol* 2004.

EP e controllo del ciclo: Definizioni [1]

Withdrawal bleeding (WB)/spotting (S):

episodio di sanguinamento (bleeding)/spotting che inizia o continua nei *7 day period after the last active pill* (expected bleeding period).

Breakthrough bleeding (BTB)/spotting (S):

episodio di sanguinamento (bleeding)/spotting al di fuori del periodo dei 7 giorni dopo l'ultima pillola attiva, che non è parte di un sanguinamento da sospensione (WB) precoce né di un WB continuato.

Giorno di sanguinamento (bleeding day):

perdita di sangue vaginale che richieda più di un assorbente o un tampone al giorno.

EP e controllo del ciclo: Definizioni [2]

Giorno di spotting (spotting day):

perdita di sangue vaginale che non richieda assorbente, tampone o ne richieda solo uno al giorno.

Definizioni usate per i parametri nelle analisi dei risultati del periodo di riferimento (per es., un periodo della durata di un certo numero di giorni).

Amenorrea:

assenza di bleeding e/o spotting durante il periodo di riferimento.

Bleeding infrequente:

meno di tre episodi di bleeding/spotting che iniziano entro un periodo di riferimento, escludendo una amenorrea.

Parametri emostatici: conclusioni

La associazione E2 1,5 mg/NomAc 2,5 mg ha scarsi effetti sui livelli di SHBG, un potenziale marker surrogato del rischio di TEV.

In confronto con EE/levonorgestrel, E2/NomAc induce minori variazioni della attività globale del sistema di coagulazione e della resistenza alla proteina C attivata, indicando una minore tendenza alla coagulazione:

- I livelli del frammento 1+2 della protrombina aumentano con EE/levonorgestrel, ma non con E2/NomAc
 - I cambiamenti medi riscontrati per il frammento 1+2 della protrombina sono vicini allo zero, suggerendo effetti minimi di E2/NomAc sul turnover della trombina
- I livelli di D-dimero diminuiscono con E2/NomAc

Il basso impatto sui parametri emostatici si può spiegare dalla minore potenza estrogenica di E2 rispetto ad EE.

Assenza di eventi di TEV con E2/NomAc, 1 con il confronto 30 mcg EE/3 mg DRSP (2.522 donna-anni esposizione).

Indicatori del metabolismo

Gli EP sono stati considerati come possibile fattore di rischio per la malattia coronarica, forse attraverso l'induzione di cambiamenti potenzialmente avversi nel metabolismo lipidico e glucidico.

I più importanti indicatori di impatto metabolico studiati con l'associazione E2/NomAc sono

- Lipidi: colesterolo totale, HDL-colesterolo, LDL-colesterolo, trigliceridi.
- Carboidrati: glucosio, insulina, insulino-resistenza.
- Infiammazione: proteina C reattiva (PCR).

Marker metabolici: conclusioni

- E2/NomAc non induce cambiamenti del metabolismo lipidico, mentre EE/levonorgestrel tende a diminuire i livelli di HDL-colesterolo ed aumentare i livelli di LDL-colesterolo, cambiamenti che possono essere considerati sfavorevoli dal punto di vista cardiovascolare.
- E2/NomAc non induce cambiamenti nel metabolismo dei glucidi mentre l'EP con EE/LNG è associato ad un aumento della risposta insulinica e dei livelli di glucosio, indicando una possibile insulino-resistenza periferica.
- Complessivamente, E2/NomAc mostra un minore impatto metabolico, considerevolmente minore rispetto a quanto osservato con EE/LNG.

Evoluzione degli estroprogestinici: conclusioni [1]

- Fin dall'introduzione nella pratica clinica degli EP, si è tentato di trovare una strategia che comportasse un beneficio dal punto di vista della sicurezza e della tollerabilità.
- Differenti vie sono state seguite per ottenere tale risultato: riduzione del contenuto estrogenico, sintesi di progestinici diversi, adozione di nuovi schemi di somministrazione e di vie di somministrazione alternative rispetto alla via orale.
- L'ultima frontiera della Ricerca è rappresentata, attualmente, dalla introduzione dell'estrogeno naturale.

Evoluzione degli estroprogestinici: conclusioni [2]

Negli studi clinici, l'associazione estroprogestinica contenente Estradiolo micronizzato (E2) alla dose di 1,5 mg + Nomegestrolo Acetato (NomAc) alla dose di 2,5 mg in formulazione monofasica ed in schema di somministrazione 24 + 4 ha mostrato:

1. Buon controllo del ciclo;
2. Impatto scarso o assente sui markers della coagulazione;
3. Ottimo impatto metabolico dal punto di vista lipidico e glucidico.

Tale associazione sembra mostrare caratteristiche di farmacologia clinica che suggeriscono un impatto favorevole dal punto di vista della sicurezza e della tollerabilità.

Pillola schema posologico

21 ,22,24 o 28 giorni

1 pillola al giorno per 21-22-24gg	7-6-4 gg intervallo
1 pillola al giorno per 28 gg	Ultime 2-4 cps placebo, senza intervallo

————— 21 gg ————— — 7 gg —

SOLO 2 CONTRACCETTIVI CON E2

Contraccettivi ormonali a base di estradiolo

+ NOMEGESTROLO ACETATO

Denominazione	Somministrazione			Composizione			Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo	Sequenza	E2	DNG	NOMAC	
ZOELY® (Teva)	orale	28 gg	monofasica 28 cpr (24+4 placebo)	1,5 mg		2,5 mg	€ 14,95
Klaira® (Bayer)	orale	28 gg	quadrifasica 28 cpr (2+5+17+2+2 placebo)	3 mg 2 mg 2 mg 1 mg	0 mg 2 mg 3 mg 0 mg		€ 16,50

+ DIENOGEST

Prontuario sui contraccettivi ormonali


Analisi del
mercato italiano

update
febbraio 2014

Fonte:
Compendio farmaceutico
Farmadati Italia

TEVA

THERAMEX

© 2014 by  LingoMed
CONTENUTI ELABORATI DALLA REDAZIONE SCIENTIFICA LINGOMED

ENG + EE
NGMN + EE

GSD + EE

CMA + EE
DNG + EE o EZ

DSG + EE
DSG

DRSP + EE

NOMAC + EZ
LNG + EE

Glossario

Estradiolo	E2	estrogeno naturale
Etinilestradiolo	EE	estrogeno di sintesi
Gestodene	GSD	progestinico
Desogestrel	DSG	progestinico
Levonorgestrel	LNG	progestinico
Drospirenone	DRSP	progestinico
Norelgestromin	NGMN	progestinico
Etonogestrel	ENG	progestinico
Dienogest	DNG	progestinico
Clormadinone	CMA	progestinico
Nomegestrolo acetato	NOMAC	progestinico
Quadrifasica	Associazioni sequenziali con 4 diversi dosaggi; le cpr delle 4 fasi sono di diverso colore.	
Trifasica	Associazioni sequenziali con 3 diversi dosaggi; le cpr delle 3 fasi sono di diverso colore.	
Bifasica	Associazioni sequenziali con 2 diversi dosaggi; le cpr delle 2 fasi sono di diverso colore.	
Monofasica	Associazioni fisse; la composizione non varia, tutte le cpr sono uguali.	

Attività biologiche relative dei progestinici⁽¹⁾

Progestinici	Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
Clormadinone	+	-	-	+	+	-
Ciproterone acetato	+	-	-	++	+	-
Dienogest	+/-	+/-	-	+	-	-
Drospirenone	+	-	-	+	-	+
Deso/Etonogestrel	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	-	+	-	+	+
Levonorgestrel	+	-	+	-	-	-
Medrossiprogesterone acetato	+	-	+/-	-	+	-
Nomegestrolo acetato	+	-	-	+/-	-	-
Noretisterone	+	+	+	-	-	-
Norelgestromin	+	-	+	-	-	-
Progesterone	+	-	-	+/-	+	+

++ molto efficace;
 + efficace;
 +/- poco efficace;
 - inefficace.

(1) Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008; 61: 171-80.

Nomegestrolo Acetato + Estradiolo

Levonorgestrel + Ethinilestradiolo

Nomegestrolo Acetato

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+	-	-	+/-	-	-

Denominazione	Somministrazione		Composizione		Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo	Sequenza		
zoely®	orale	28 gg	monofasica 28 cpr 24 + 4 placebo	1,5 mg 2,5 mg E2 NOMAC	€ 14,95

Levonorgestrel

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+	-	+	-	-	-

Denominazione	Somministrazione		Composizione		Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo	Sequenza		
Lestronactive®	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	EE LNG	€ 9,50
Naomi® (Sandoz)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg 100 mcg	€ 9,50
Loette® (Pfizer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg 100 mcg	€ 12,90
Miranova® (Bayer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg 100 mcg	€ 12,90
Egogyn® (Bayer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg 150 mcg	€ 7,50
Microgynon® (Bayer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	50 mcg 125 mcg	€ 7,90
Novogyn® (Bayer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	50 mcg 250 mcg	Classe A

Drospirenone + Etinilestradiolo

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+	-	-	+	-	+

Drospirenone

Denominazione	Somministrazione		Composizione		Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo	EE	DESIP	
<i>Lusinelle</i> [®]					
Rubira [®] (Sandoz)	orale	21 gg	20 mcg	3 mg	€ 9,80
Drosurelle [®] (Effik Italia)	orale	21 gg	20 mcg	3 mg	€ 9,80
Liladros [®] (Gedeon Richter)	orale	21 gg	20 mcg	3 mg	€ 12,70
Yasminelle [®] (Bayer)	orale	21 gg	20 mcg	3 mg	€ 13,25
<i>Lusine</i> [®]					
Calindir [®] (Sandoz)	orale	21 gg	30 mcg	3 mg	€ 9,80
Drosure [®] (Effik Italia)	orale	21 gg	30 mcg	3 mg	€ 9,80
Midiana [®] (Gedeon Richter)	orale	21 gg	30 mcg	3 mg	€ 11,92
Yasmin [®] (Bayer)	orale	21 gg	30 mcg	3 mg	€ 12,43
<i>Lutiz</i> [®]					
Rubidelle [®] (Sandoz)	orale	28 gg	20 mcg	3 mg	€ 9,80
Drosipil [®] (Effik Italia)	orale	28 gg	20 mcg	3 mg	€ 9,80
Lerna [®] (Farmitalia)	orale	28 gg	20 mcg	3 mg	€ 12,96
Daylette [®] (Gedeon Richter)	orale	28 gg	20 mcg	3 mg	€ 12,96
Yaz [®] (Bayer)	orale	28 gg	20 mcg	3 mg	€ 13,50
			20 mcg	3 mg	€ 16,70

Desogestrel + Etinilestradiolo

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+	-	+	-	-	-

Desogestrel

Denominazione	Somministrazione		Composizione			Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo	Sequenza	EE	DSG	
Deniselle®						
Estmar® (Zentiva Italia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	150 mcg	€ 8,95
Novynelle® (Farmitalia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	150 mcg	€ 10,00
Securigin® (Menarini)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	150 mcg	€ 12,00
Merclon® (Merck S.D.)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	150 mcg	€ 12,50
Dueva® (Menarini)	orale	22 gg	bifasica 22 cpr (7 + 15)	40 mcg 30 mcg	25 mcg 125 mcg	€ 13,00
Gracial® (Merck S.D.)	orale	22 gg	bifasica 22 cpr (7 + 15)	40 mcg 30 mcg	25 mcg 125 mcg	€ 15,00
Lucille® (Merck S.D.)	orale	21 gg	trifasica 21 cpr (7 + 7 + 7)	35 mcg 30 mcg 30 mcg	50 mcg 100 mcg 150 mcg	€ 15,50
Practil® (Merck S.D.)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	150 mcg	Classe A
Planum® (Menarini)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	150 mcg	Classe A
Estmar® (Zentiva Italia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	150 mcg	Classe A
Nacrez						
Azalia® (Godeon Richter Italia)	orale	28 gg	monofasica 28 cpr	-	75 mcg	€ 9,90
Corazette® (Merck S.D.)	orale	28 gg	monofasica 28 cpr	-	75 mcg	€ 9,90
	orale	28 gg	monofasica 28 cpr	-	75 mcg	€ 15,45

Clormadinone + Etinilestradiolo Dienogest + Etinilestradiolo o Estradiolo

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+	-	-	+	+	-

Clormadinone

Denominazione	Somministrazione		Sequenza	Composizione		Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo		EE	CMA	
Eve® (Sandoz)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	2 mg	€ 9,90
Cloretynil® (Ratiopharm)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	2 mg	€ 9,90
Lybella® (Alfa Wassermann)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	2 mg	€ 13,80
Belara® (Gedeon Richter)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	2 mg	€ 14,00

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+/-	+/-	-	+	-	-

Dienogest

Denominazione	Somministrazione		Sequenza	Composizione			Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo		EE	E2	DNG	
Sibilla® (Gedeon Richter)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	-	2 mg	€ 14,00
Effiprev® (Effik Italia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	-	2 mg	€ 14,00
Novadien® (Farmitalia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	-	2 mg	€ 14,00
Klaira® (Bayer)	orale	28 gg	quadrifasica 28 cpr (2+5+17+2+2 placebo)	-	3 mg 2 mg 2 mg 1 mg	0 mg 2 mg 3 mg 0 mg	€ 16,90

Gestodene + Etinilestradiolo

Gestodene

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiandrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+	-	+	-	+	+

Denominazione	Somministrazione		Composizione			Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo	Sequenza	EE	GSD	
Sofidette® (Actavis)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	75 mcg	€ 6,75
Gestodiol® (Farmitalia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	75 mcg	€ 7,50
Estinette® (Effik Italia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	75 mcg	€ 7,77
Harmonet® (Pfizer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	75 mcg	€ 13,40
Fedra® (Bayer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	20 mcg	75 mcg	€ 13,50
Minulet® (Pfizer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	75 mcg	Classe A
Ginoden® (Bayer)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	75 mcg	Classe A
Gestodiol® (Farmitalia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	75 mcg	Classe A
Kipling® (Effik Italia)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	75 mcg	Classe A
Sofidette® (Actavis)	orale	21 gg	monofasica 21 cpr	30 mcg	75 mcg	Classe A
Yvette® (Sandoz)	orale	28 gg	monofasica 28 cpr (24 + 4 placebo)	15 mcg	60 mcg	€ 11,00
Alcmena® (Farmitalia)	orale	28 gg	monofasica 28 cpr (24 + 4 placebo)	15 mcg	60 mcg	€ 13,00
Minesse® (Pfizer)	orale	28 gg	monofasica 28 cpr (24 + 4 placebo)	15 mcg	60 mcg	€ 13,85
Arianna® (Bayer)	orale	28 gg	monofasica 28 cpr (24 + 4 placebo)	15 mcg	60 mcg	€ 13,90
Triminulet® (Pfizer)	orale	21 gg	trifasica 21 cpr (6+5+10)	30 mcg 40 mcg 30 mcg	50 mcg 70 mcg 100 mcg	Classe A
Milvane® (Bayer)	orale	21 gg	trifasica 21 cpr (6+5+10)	30 mcg 40 mcg 30 mcg	50 mcg 70 mcg 100 mcg	Classe A

Etonogestrel + Ethinilestradiolo

Norelgestromin + Ethinilestradiolo

Etonogestrel

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiangdrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+	-	+	-	-	-

Denominazione	Somministrazione		Composizione		Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo	Sequenza	EE	
NuvaRing® (Merck S.D.)	dispositivo vaginale	21 gg	1 anello vaginale	2,7 mg	11,7 mg
					€ 17,50

Norelgestromin

Antiestrogenico	Estrogenico	Androgenico	Antiangdrogenico	Glucocorticoide	Antimineralcorticoide
+	-	+	-	-	-

Denominazione	Somministrazione		Composizione		Prezzo al pubblico
	Modalità	Ciclo	Sequenza	EE	
Evra® (Janssen Cilag)	transdermica	21 gg	trisetimanale 1 cerotto/settimana	600 mcg	6 mg
					€ 14,60

Contraccezione orale con drospirenone

Un contraccettivo differente?

- Il nuovo contraccettivo orale (CO) monofasico contenente 30µg di etinilestradiolo (EE) e 3mg di drospirenone, (*Yasmin*®, Schering; *Petibelle*®, Jenapharm, non in commercio in Italia) è stato approvato con questa indicazione in quasi tutti i paesi europei nel 2000, dalla *Food and drug administration* nel 2001 e solamente nel 2002 nel Regno Unito..

Contraccezione orale con drospirenone

Un contraccettivo differente?

- Il **drospirenone** è un nuovo progestinico, derivato dallo spironolattone, che possiede una attività antiandrogena e anti-mineralcorticoide simile al progesterone endogeno. Come il progesterone, la molecola è un antagonista dell'aldosterone e possiede un effetto natriuretico che si oppone a quello sodio ritentivo dell'etinilestradiolo.

Il presupposto teorico è **che il drospirenone possa contribuire a prevenire la ritenzione idrica e perciò l'aumento ponderale e l'aumento della pressione arteriosa associati**, talvolta, all'assunzione dei contraccettivi orali.

Il drospirenone è una nuova molecola e i CO che la contengono non possono essere classificati né come di seconda, né come di terza generazione.

Contraccezione orale con Clormadinone acetato Un contraccettivo differente?

- **Un nuovo contraccettivo orale, monofasico, contenente 30 µg di EE e 2 mg di Clormadinone acetato (Belara).
Il CMA derivato da 17OH-progesterone (Pregnani come il MAP, il Megestrol acetato e il CPA):**
 - non ha effetto estrogenico o androgenico
 - ha un potente effetto antiandrogeno
 - aumenta la concentrazione plasmatica delle SHBG
 - riduce il rapporto LDL / HDL
 - aumenta lievemente i trigliceridi
 - riduce il rischio relativo (0.80) di trombo-embolia venosa

In caso di dimenticanza dell'EP orale

✉ Se trascorse ≤ 12 ore : assumere l' EP dimenticato ed il successivo al momento stabilito

✉ Se trascorse > 12 ore o sono state dimenticate + pillole :

*

Nella I settimana :

- Se si sono avuti rapporti: rischio di gravidanza
- Se non si sono avuti rapporti assumere la compressa dimenticata e utilizzare un contraccettivo di barriera per 7 giorni

*

Nella II settimana :

- Assumere la compressa dimenticata e utilizzare un contraccettivo di barriera per 7 giorni

*

Nella III settimana :

- Iniziare una nuova confezione senza intervallo libero di 7 gg (si possono avere sanguinamenti irregolari)
- Sospendere l'EP e iniziare una nuova confezione dopo l'intervallo libero di 7 gg dall'ultima compressa

Klaira®

- Primo contraccettivo orale che rilascia **estradiolo naturale**
- Contiene **dienogest**, un progestinico dall'azione mirata sull'endometrio^{4,6,7}
- Caratteristico dosaggio dinamico per un rilascio degli **appropriati livelli di estradiolo e di dienogest**^{2,4,6,7,9}

- Ridotte fluttuazioni ormonali⁹
- Minor durata ed entità del sanguinamento da sospensione⁸
- Elevata soddisfazione delle utilizzatrici⁸

Bibliografia: 1. Klaira-Riassunto delle caratteristiche del prodotto 2. Düsterberg B, Nishino Y. Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate. *Maturitas* 1982;4(4):315-324 3. Palombo-Kinne E et al. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009;79(4):282-289 4. Oettel M et al. The preclinical and clinical profile of dienogest. A short overview. *Drugs Today* 1999;35(C):312 5. Foster RH, Wilde MJ. Dienogest. *Drugs* 1998;56(5):825-833 6. Oettel M et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Cont Rep Health Care* 1999;4(1):213 7. Sasagawa S et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008;73(2):222-231 8. Ahrendt HJ et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinylestradiol/levonorgestrel. *Contraception* 2009, in press 9. Zeun S et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiol. *Eur J Cont Rep Health Care*, June 2009;14(3):221-232



1 compressa al giorno per tutta la durata del ciclo¹



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

1.

Scelga l'etichetta adesiva della settimana che inizia con il giorno nel quale lei comincia a prendere la compressa. Per esempio, se lei comincia di mercoledì, usi l'etichetta che inizia con "MER"

LUN	MAR	MER	GIO	VEN	SAB	DOM
MAR	MER	GIO	VEN	SAB	DOM	LUN
MER	GIO	VEN	SAB	DOM	LUN	MAR
GIO	VEN	SAB	DOM	LUN	MAR	MER
VEN	SAB	DOM	LUN	MAR	MER	GIO
SAB	DOM	LUN	MAR	MER	GIO	VEN
DOM	LUN	MAR	MER	GIO	VEN	SAB

▼ Rimuovere l'etichetta adesiva completamente prima dell'uso ▼

2.

Metta l'etichetta adesiva qui

Start

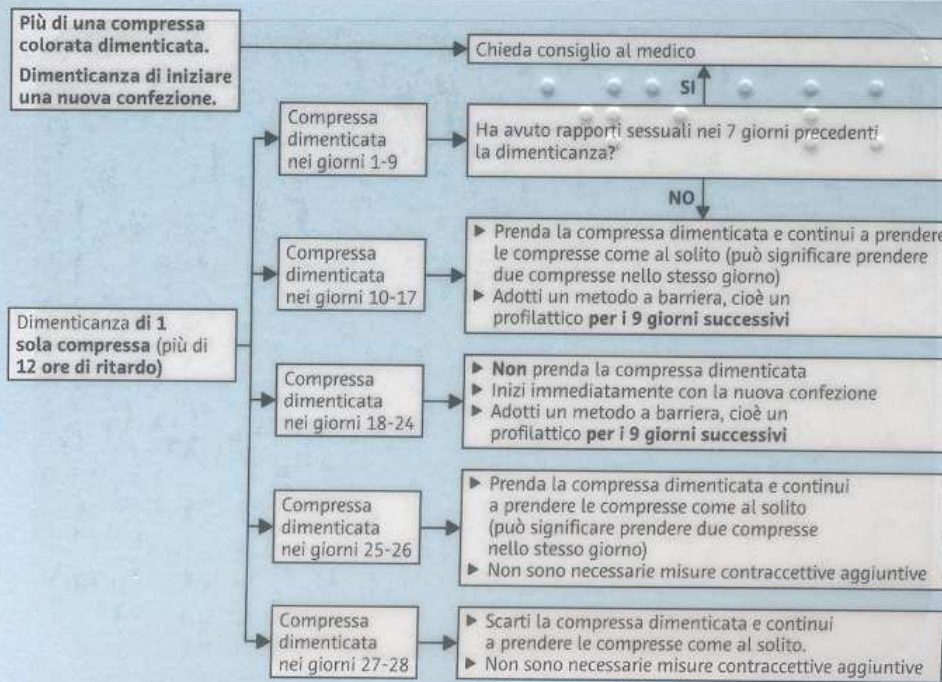
1 2 3 4 5 6 7

8 9 10 11 12 13 14

15 16 17 18 19 20 21

22 23 24 25 26 27 28

Klaira



81752096/0509

Metta l'etichetta adesiva qui



3 mg di estradiolo valerato,

2 mg di estradiolo valerato e 3 mg di dienogest

2 mg di estradiolo valerato e 2 mg di dienogest,

1 mg di estradiolo valerato

non contengono principi attivi

COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni confezione calendario (28 compresse rivestite con film) contiene nel seguente ordine:

- 2 compresse giallo scuro, ciascuna contenente 3 mg di estradiolo valerato,
- 5 compresse rosse, ciascuna contenente 2 mg di estradiolo valerato e 2 mg di dienogest,
- 17 compresse giallo chiaro, ciascuna contenente 2 mg di estradiolo valerato e 3 mg di dienogest,
- 2 compresse rosso scuro, ciascuna contenente 1 mg di estradiolo valerato,
- 2 compresse bianche che non contengono principi attivi. Eccipiente: lattosio (non più di 50 mg per ogni compressa). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte ogni giorno circa alla stessa ora con una piccola quantità di liquido se necessario, e nell'ordine in cui si presentano nella confezione blister.

L'assunzione delle compresse è continua.

È necessario assumere una compressa al giorno per 28 giorni consecutivi.

La confezione successiva va iniziata il giorno dopo l'ultima compressa della confezione precedente.

Generalmente il sanguinamento da sospensione si verifica durante l'assunzione delle ultime compresse di una confezione calendario e può non essere ancora terminato prima che venga iniziata la nuova confezione calendario.

In alcune donne, il sanguinamento inizia dopo che si sono assunte le prime compresse della nuova confezione calendario.

Come iniziare il trattamento con KLAIRA

- Nessun uso precedente di contraccettivi ormonali (nel mese precedente).
La prima compressa deve essere assunta il primo giorno del ciclo naturale (cioè il primo giorno della mestruazione).
- Passaggio da un contraccettivo ormonale combinato (contraccettivo orale combinato / COC), anello vaginale o cerotto transdermico.
Si deve iniziare ad assumere Klaira il giorno successivo all'ultima compressa attiva (l'ultima compressa contenente i principi attivi) del precedente contraccettivo orale combinato. In caso di anello vaginale o di cerotto transdermico, si deve iniziare ad usare Klaira il giorno della rimozione.
- Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (pillola a base di solo progestinico, iniezione, impianto) o da un sistema intrauterino a rilascio di progestinico (IUS).
Si può passare a Klaira in qualsiasi momento se si utilizza la pillola a base di solo progestinico (se si cambia da un impianto o da uno IUS dal giorno della sua rimozione; da un prodotto per uso iniettabile dal momento in cui è prevista l'iniezione successiva), tuttavia in tutti questi casi si deve adottare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera per i primi 9 giorni di assunzione di Klaira.
- Dopo un aborto nel primo trimestre di gravidanza.
Si può iniziare immediatamente. In tale caso non è necessario alcun metodo contraccettivo aggiuntivo.
- Dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza.
Per le donne che allattano vedere il paragrafo 4.6. È consigliabile iniziare fra il 21° e il 28° giorno dopo un parto o dopo un aborto nel secondo trimestre di gravidanza. In caso di inizio più tardivo, si deve adottare un metodo contraccettivo aggiuntivo di barriera per i primi 9 giorni di assunzione di Klaira. Tuttavia, se si sono avuti rapporti sessuali, è necessario escludere una gravidanza prima di iniziare ad usare il contraccettivo orale di associazione, oppure si dovrà attendere la prima mestruazione.

Nel caso di mancata assunzione di una compressa

- Le compresse di placebo (bianche) eventualmente dimenticate devono essere eliminate, per non prolungare l'intervallo tra i periodi di assunzione delle compresse attive.
- I seguenti suggerimenti si riferiscono solo alla dimenticanza delle compresse attive:
- Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **inferiore a 12 ore**, la protezione contraccettiva viene mantenuta. Si deve assumere la compressa appena ci si ricorda e quindi assumere le compresse successive alla solita ora.
- Se il ritardo nell'assunzione di una compressa è **superiore a 12 ore**, la protezione contraccettiva può essere ridotta. Si deve assumere la compressa dimenticata appena ci si ricorda, **anche se questo significa assumere due compresse insieme**. Quindi si deve continuare ad assumere le compresse alla solita ora.
- In base al giorno del ciclo nel quale la compressa è stata dimenticata (per i dettagli vedere lo schema sotto), **si devono utilizzare dei metodi contraccettivi aggiuntivi** (per esempio, un metodo di barriera come il preservativo) secondo i seguenti criteri:

- Non si devono prendere più di due compresse nello stesso giorno.
- Se una donna si è dimenticata di iniziare una nuova confezione calendario, o ha dimenticato di prendere una o più compresse durante i giorni 3-9 della confezione calendario, può essersi già instaurata una gravidanza (qualora si siano avuti rapporti nei 7 giorni precedenti la dimenticanza).
- Più compresse sono state dimenticate (di quelle con i due principi attivi associati nei giorni 3-24) e più si è prossimi ai giorni delle compresse placebo, più alto è il rischio di una gravidanza. Se la donna ha dimenticato delle compresse e successivamente non compare l'emorragia da sospensione alla fine della confezione calendario o all'inizio della nuova confezione, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza.

GIORNO E COLORE DELLE COMPRESSE

Contenuto di estradiolo valerato (EV) / dienogest (DNG)

Criteri da seguire se il ritardo nell'assunzione di una compressa è superiore a 12 ore:

- 1-2 compresse giallo scuro
(3,0 mg EV) Prendere la compressa dimenticata immediatamente e proseguire con la compressa seguente come al solito (anche se ciò significa prendere due compresse nello stesso giorno).
- 3-7 compresse rosse
(2,0 mg EV + 2,0 mg DNG) Continuare con l'assunzione delle compresse nella solita maniera.
- 8-17 compresse giallo chiaro
(2,0 mg EV + 3,0 mg DNG) Usare contraccezione aggiuntiva per i successivi 9 giorni.
- 18-24 compresse giallo chiaro
(2,0 mg EV + 3,0 mg DNG) Scartare la confezione calendario in uso e cominciare immediatamente con la prima compressa della nuova confezione calendario.
Continuare con l'assunzione delle compresse nella solita maniera.
Contraccezione aggiuntiva per i successivi 9 giorni.
- 25-26 compresse rosso scuro
(1,0 mg EV) Prendere la compressa dimenticata immediatamente e proseguire con la compressa seguente come al solito (anche se ciò significa prendere due compresse nello stesso giorno).
Non è necessario una contraccezione aggiuntiva. **27-28 compresse bianche**
(placebo) Scartare la compressa dimenticata e continuare l'assunzione delle compresse come al solito.
Non è necessario una contraccezione aggiuntiva.

Formulazioni estroprogestiniche non orali in commercio in Italia

Via transvaginale (anello)

- **NUVARING** **EE** **15 µg** **Etonogestrel** **120 µg**

Via transdermica (cerotto)

- **EVRA** **EE** **20 µg** **Norelgestromina** **150 µg**

IMPIANTO SOTTOCUTANEO

- **IMPLANON (O NEXPLANON):**
68 mg di etonogestrel (progestinico)

EE =Etinilestradiolo

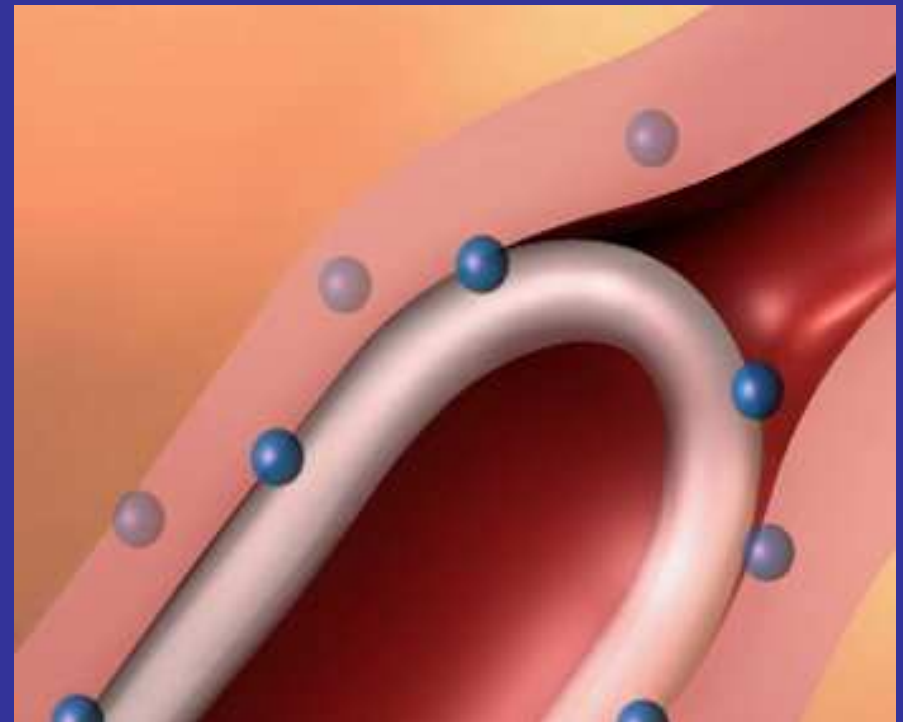
Anello contraccettivo

- anello flessibile, anallergico, trasparente, di materiale sintetico: EVA (etilene vinilacetato)
- diametro 5,4 cm, spessore 4 mm
- rilascia gradualmente e costantemente 15 mcg di EE e 120 mcg di ENG al giorno.



Anello contraccettivo

- Il rilascio di ormoni dall'anello è continuo e costante
- La membrana di EVA (etilene vinilacetato) consente il rilascio controllato di ormoni
- La diffusione di ormoni avviene passivamente secondo gradiente di concentrazione (dall'interno dell'anello dove la concentrazione è maggiore all'esterno dell'anello dove la concentrazione è minore) a livello dei punti in cui l'anello è in contatto con la parete vaginale



Modalità di utilizzo

1 anello per ciclo

3 settimane di utilizzo continuato
+ 1 settimana libera da anello

Esempio:



Inserimento:

Mercoledì, ore 22



Rimozione:

**Mercoledì di 3 settimane
dopo, ore 22**



Inserimento:

**Mercoledì 4^a settimana,
ore 22**

Evoluzione degli estroprogestinici [2]

Anello vaginale

- 1 anello per ciclo
- Schema di somministrazione
 - 3 settimane di uso dell'anello
 - 1 settimana senza anello
- Dose rilasciata al giorno
 - 15 mcg EE
 - 120 mcg etonogestrel (metabolita attivo del desogestrel)
- Non interferenze in caso di vomito e/o diarrea

Come si utilizza

Precedenti contraccettivi	Quando inserire NuvaRing	Se utilizzare metodi di barriera
Nessun contraccettivo ormonale precedente:	Primo giorno del ciclo	Nessun metodo di barriera
	Dal secondo al quinto giorno del ciclo	Metodo di barriera per i primi 7 gg
COC precedente	Il giorno dopo l'ultimo giorno di intervallo libero o dopo l'ultimo placebo	Nessun metodo di barriera
POP	Qualsiasi giorno	Metodo di barriera per i primi 7 gg
Impianti sottocutanei	Il giorno in cui l'impianto viene rimosso	Metodo di barriera per i primi 7 gg

Efficacia Contraccettiva

- NuvaRing ha lo stesso meccanismo d'azione dei contraccettivi orali
- Inibisce completamente l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio
- Inibisce la crescita follicolare e quindi l'ovulazione
- Aumenta la viscosità del muco cervicale rendendolo inadatto alla risalita degli spermatozoi
- Modifica l'endometrio: vengono indotte modifiche tali da renderlo inadatto ad accogliere un ovulo incidentalmente prodotto e fecondato.

Contraccezione per via vaginale: potenziali vantaggi

- Evita il primo passaggio epatico (*minore impatto metabolico*)
- Evita interferenze di assorbimento gastrointestinale (*in caso di vomito e diarrea l'efficacia contraccettiva non viene compromessa*)
- Possibilità di utilizzare dosaggi ormonali più bassi (*minori effetti indesiderati*)
- Livelli ormonali sierici costanti (*maggior tollerabilità e buon controllo del ciclo*)
- Non richiede la somministrazione giornaliera (*praticità e discrezione*)

I dubbi più frequenti

- Possibilità di perderlo

L'espulsione spontanea è altamente improbabile
L'incidenza di episodi di espulsione è stata del 2,5%.

- Si sente

Il terzo sup. della vagina è scarsamente innervato. La maggior parte delle donne non lo avverte

- E durante i rapporti?

Più del 90% dei partners non ha fatto obiezioni sull'utilizzo di NuvaRing

- Aumentare le infezioni?

L'incidenza di vaginiti è sovrapponibile a quella osservata nelle donne che non ne fanno uso (5%).

Cerotto contraccettivo

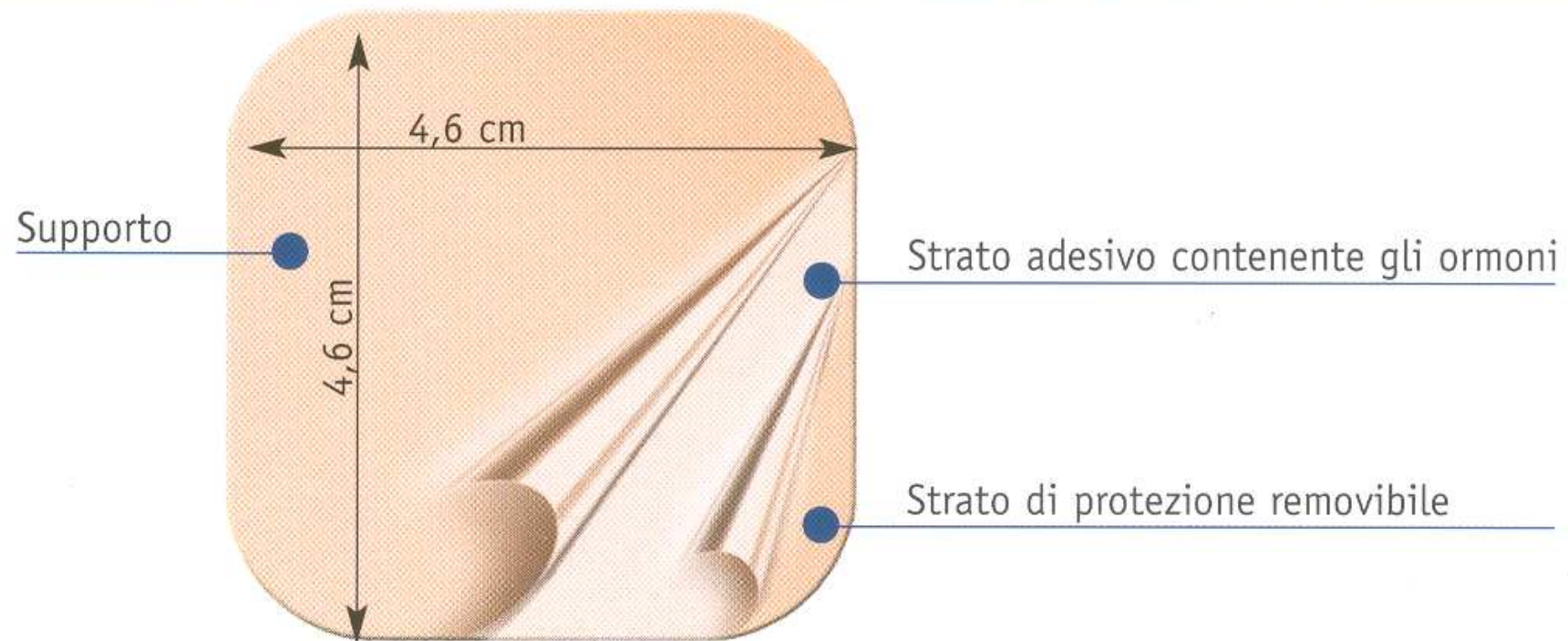
Contraccettivo ormonale ad applicazione transdermica.



Dimensioni: 20 cm² (4,5 cm per lato, circa la metà di una carta di credito).

Contenuto totale: 600 mcg di EE e 6,00 mg di Norelgestromina (NGMN, principale metabolita attivo del Norgestimato, progestinico di III generazione).

Rilascio: 20 mcg EE/150 mcg NGMN al giorno



Razionale per la somministrazione transdermica di estroprogestinici

- Il sistema transdermico si basa sul principio della somministrazione di ormoni estroprogestinici a basso dosaggio.
- Somministrazione e posologia settimanale.
- Somministrazione continua direttamente nella circolazione sistemica.
- Bypass parziale del tratto gastro-intestinale.
- Facilità di applicazione e di rimozione.
- Non interferenza in caso di vomito o diarrea.
- Dose rilasciata al giorno: 20 mcg di EE + 150 mcg di norelgestromina (metabolita attivo del norgestimate).

Abrams LS, et al. *Clin Pharmacol* 2001.
Abrams LS, et al. *J Clin Pharmacol* 2001.
Abrams LS, et al. *Contraception* 2001.
Creasy GW, et al. *Semin Reprod Med* 2001.

Cerotto contraccettivo



Modalità di utilizzo

Modalità:

- 1 cerotto alla settimana per 3 settimane
- 1 settimana libera da cerotto

Sedi di applicazione:

parte alta esterna del braccio, parte superiore del tronco (non sulle mammelle), addome, natica. La sede di applicazione deve essere asciutta, sana e senza creme, talchi o altri prodotti

Ogni nuovo cerotto va applicato in una sede diversa per evitare irritazioni

Rilascio giornaliero:

20 µg EtinilEstradiolo/150 µg Norelgestromina

Caratteristiche

- Evita il primo passaggio epatico
- Evita interferenze di assorbimento gastrointestinale
(in caso di vomito e diarrea l'efficacia contraccettiva non viene compromessa)
- L'efficacia contraccettiva potrebbe ridursi nelle donne che pesano 90 Kg o più

Efficacia Contraccettiva

- **Il cerotto contraccettivo ha lo stesso meccanismo d'azione dei contraccettivi orali e dell'anello**
- **Inibisce completamente l'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio**
- **Inibisce la crescita follicolare e quindi l'ovulazione**
- **Aumenta la viscosità del muco cervicale rendendolo inadatto alla risalita degli spermatozoi**
- **Modifica l'endometrio**

Contraccezione ormonale non orale

Un cerotto come contraccettivo

- Circa l'80% del contenuto del cerotto non viene liberato nell'arco dei 7 giorni di impiego. E' noto che se questi cerotti dovessero entrare nella rete fognaria, dato che ogni cerotto da una settimana è equivalente a 2-3 pillole al giorno di un contraccettivo orale combinato, potrebbero causare un inquinamento delle acque.
- La scheda tecnica, il foglietto illustrativo e l'etichetta avvertono le utilizzatrici di non gettare i cerotti nella toilette. Il consiglio per la donna è quello di sigillare il cerotto utilizzato con il supporto adesivo accluso alla confezione e smaltirlo "secondo la normativa locale" o restituirlo in farmacia .

CONCLUSIONI

- **Evra** è il primo contraccettivo combinato formulato come cerotto. Nelle donne che lo utilizzano i sintomi mammari, **lo spotting durante i primi cicli e la dismenorrea sono più frequenti** rispetto alle utilizzatrici dei contraccettivi orali combinati. Gli altri effetti indesiderati risultano sovrapponibili per i due trattamenti.

Mancano dati convincenti riguardo a una miglior adesione al trattamento a lungo termine per *Evra* rispetto a un contraccettivo orale combinato, così come a una maggiore o minore efficacia del cerotto rispetto a un contraccettivo orale combinato nel prevenire l'instaurarsi di una gravidanza.

CONCLUSIONI(2)

Gli studi disponibili sono insufficienti per stabilire se *Evra* offre qualche vantaggio clinicamente significativo rispetto ai contraccettivi orali combinati.

COSA FARE SE SI DIMENTICA DI CAMBIARE IL CEROTTO

In caso di ritardo di più di un giorno nell'applicare il primo cerotto del ciclo:

- Per evitare di rimanere incinta, bisogna usare, per 1 settimana, un metodo contraccettivo supplementare di tipo non ormonale (per esempio preservativo o spermicida) .
- Applicare il primo cerotto del nuovo ciclo non appena ci si ricorda.
- Prendere nota che si dovrà cambiare il giorno di sostituzione del cerotto.

Se ci si dimentica di sostituire il cerotto durante la settimana 2 o 3:

- Se il ritardo è di soli 1 o 2 giorni, togliere il cerotto usato e applicarne immediatamente uno nuovo.
- Il cerotto successivo deve essere applicato nel normale " giorno di sostituzione del cerotto " .
- Non è necessario un metodo contraccettivo supplementare.
- Se sono già passati più di due giorni dall'ultimo "giorno di sostituzione del cerotto", è necessario usare un metodo contraccettivo supplementare per una settimana, onde evitare di rimanere incinta.
- Togliere il cerotto usato e applicarne uno nuovo, non appena ci si ricorda, per iniziare un nuovo ciclo di 4 settimane.
- Prendere nota che si dovrà cambiare il giorno di sostituzione del cerotto.

Se ci si dimentica di staccare il cerotto durante la Settimana 4:

- Togliere il cerotto non appena ci si ricorda.
- Iniziare il ciclo successivo nel normale " giorno di sostituzione del cerotto" .
- Non c'è bisogno di un metodo contraccettivo supplementare.

COSA FARE SE IL CEROTTO SI STACCA

- Per garantire un'adesione idonea bisogna accertarsi che la parte scelta per l'applicazione del cerotto sia pulita e asciutta, Evitare di applicare creme, lozioni, oli, borotalchi o trucco sulla pelle dove sta applicando il cerotto e nelle sue vicinanze.

Se comunque, il cerotto dovesse sollevarsi parzialmente o staccarsi del tutto prima del Giorno di sostituzione del cerotto, seguire queste istruzioni:

Se i bordi del cerotto si sollevano:

- Premere fermamente il cerotto con il palmo della mano per 10 secondi, accertandosi che i bordi aderiscano bene.
- Fare scorrere il dito lungo il bordo del cerotto.
- Se il cerotto non aderisce bene, staccarlo e applicarne uno nuovo.

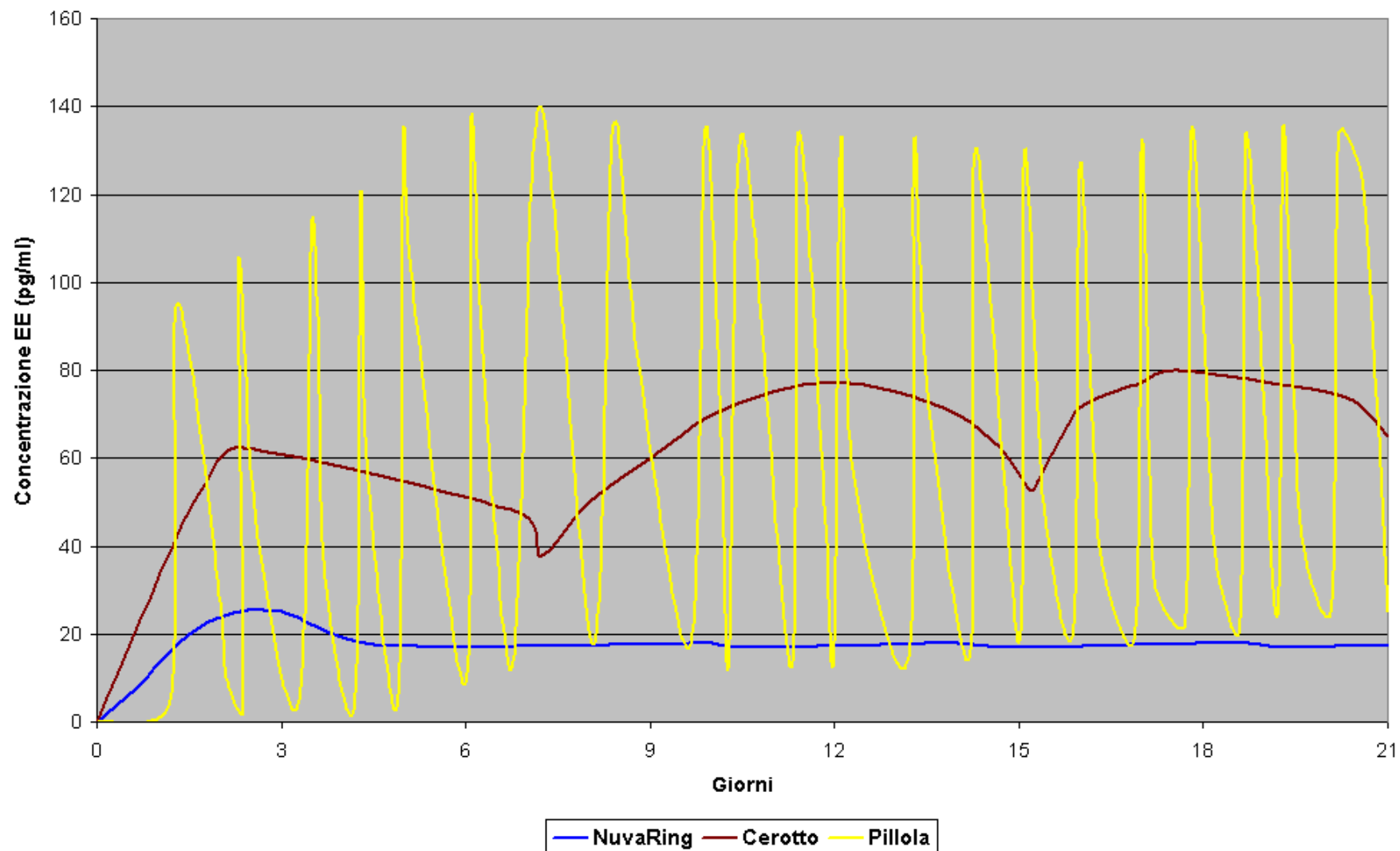
Se il cerotto si stacca :

Se il cerotto si è staccato parzialmente o del tutto da meno di 24 ore :

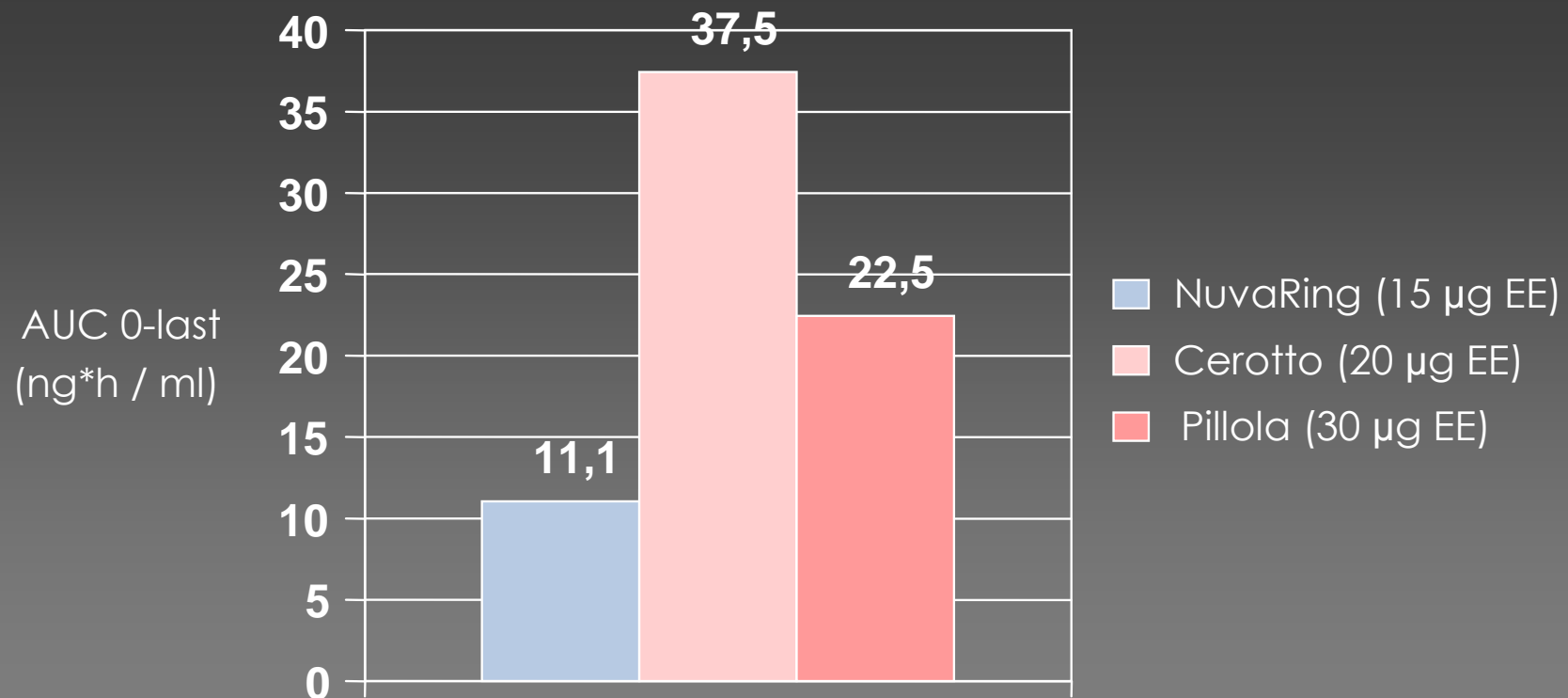
- Cercare di riapplicarlo o applicarne immediatamente uno nuovo ; non è necessario adottare un metodo contraccettivo supplementare e il Giorno di sostituzione del cerotto rimane invariato .
- Se il cerotto si è staccato del tutto o parzialmente da più di 24 ore ,o non si sa da quanto tempo si è staccato :

Anello vs cerotto vs pillola

Profilo farmacocinetico



Esposizione sistemica mensile all'EE



Differenze statisticamente significative ($p < 0.05$)



seasonique

Levonorgestrel/etinilestradiolo

Etinilestradiolo

Compressa rivestita con film

150 microgrammi/ 30 microgrammi + 10 microgrammi compressa rivestita con film

Levonorgestrel/etinilestradiolo Etinilestradiolo

SEASONIQUE

- per ogni cp rosa (n.84):
150 microgr. di levonorgestrel
e 30 microgr. di EE.
 - per ogni cp bianca (n.7):
10 microgr. di EE.
- Poste in 3 blister per conf.

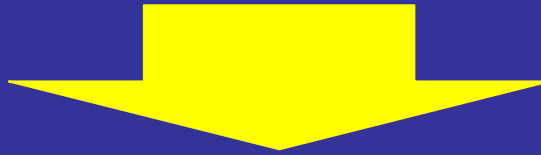




Si assume 1 cp al giorno per 91 giorni e la nuova conf. si inizia immediatamente ,
non è previsto alcun periodo di sospensione tra due confezioni.

Sospensione degli estroprogestinici

**Sono utili periodi di sospensione
del trattamento ?**



**Non esistono prove di effetti cumulativi degli EP
anche dopo 10 anni di utilizzo**



**Le lievi alterazioni di alcuni parametri ematochimici
(assetto lipidico, coagulazione) in caso di terapia
tendono a stabilizzarsi dopo 6 - 9 mesi di trattamento**

Effetti collaterali dei COC

Estrogenodipendenti

- tensione mammaria
- nausea
- emicrania
- aumento di peso
- edemi
- leucorrea
- alterazioni della coagulazione
- alterazioni del metabolismo lipidico e glucidico

Progestinodipendenti

- riduzione della libido
- depressione premestruale
- secchezza vaginale
- riduzione del flusso mestruale
- aumento di peso
- acne, seborrea, capelli grassi

Attività
androgenica

Benefici non contraccettivi degli EP

CERTI

- ↓ Rischio di Ca dell' endometrio
- ↓ Rischio di Ca dell' ovaio
- ↓ Gravidanze ectopiche
- ↓ Quantità del flusso mestruale
- ↓ Dismenorrea
- ↓ Anemia
- ↓ PID (malattia infiammatoria pelvica)

PROBABILI

- ↓ Endometriosi
- ↓ Lesioni mammarie benigne(mastop. Fibroc.)
- ↓ Artrite reumatoide
- ↑ Densità ossea
- ↓ Rischio miomi uterini
- ↓ Rischio cisti ovariche benigne

CERTI






- Riduzione del rischio di
ca colon
- Miglioramento della
sintomatologia premestruale

Indicazioni non contraccettive

- * **Acne e irsutismo**
- * **Sanguinamenti uterini disfunzionali**
- * **Dolore in fase ovulatoria**
- * **Amenorrea ipotalamica (terapia sostitutiva)**
- * **Discrasie ematiche (controllo del sanguinamento)**
- * **Sindrome premestruale**

Interazioni farmacologiche degli estroprogestinici

Tipi di interazione :

- ✉ Farmaci che possono  l'efficacia degli EP causando sanguinamenti intermestruali o perdita dell'azione contraccettiva
- ✉ Farmaci che possono  l'attività degli EP, e  gli effetti collaterali
- ✉ Farmaci la cui attività può essere  o  dall'uso concomitante degli EP

EP : interazioni farmacologiche

Riduzione dell'efficacia contraccettiva clinicamente dimostrata

Farmaco	Meccanismo dell'interazione	Trattamento
<u>Antiepilettici</u> <ul style="list-style-type: none">- Idantoine- Barbiturici- Primidone- Carbamazepina	Induzione enzimi epatici	Uso di un farmaco alternativo Se non possibile ↑ dose CO
<u>Antimicobatterici</u> <ul style="list-style-type: none">- Rifampicina		Associazione con contraccettivi di barriera o ↑ dose
<u>Antimicotici</u> <ul style="list-style-type: none">- Griseofulvina		Associazione con contraccettivi di barriera o ↑ dose

EP : interazioni farmacologiche

Dimostrate in vitro, ma senza evidenze cliniche di riduzione dell' efficacia contraccettiva

Farmaco	Meccanismo dell' interazione	Trattamento
<u>Altri antibiotici</u> <ul style="list-style-type: none">- β - lattamici- Tetracicline- Sulfonamidi	↓ Circolo entero - epatico dell' E.E.	Associazione con contraccettivi di barriera

Farmaci che possono potenziare l'efficacia degli EP o aumentare gli effetti collaterali



Vitamina C

1 grammo al giorno ↑ i livelli di EE del 50 %



Cotrimossazolo



livelli di EE



Fluconazolo



livelli di EE

Farmaci la cui attività può essere modificata dall'uso concomitante di EP

Classe farmacologica	Farmaco interagente	Efficacia
<u>Analgesici</u>	<ul style="list-style-type: none">- Acetaminofene- ASA- Meperidina	↓
<u>Anticoagulanti</u>	<ul style="list-style-type: none">- Dicumarolo, Warfarin	↓
<u>Antidepressivi</u>	<ul style="list-style-type: none">- Imipramina- Altri triciclici	↓

PILLOLA CONTRACCETTIVA ED INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

RIDUZIONE EFFETTO CONTRACCETTIVO

Considerare l'uso di un metodo di barriera. I segnali di una possibile riduzione di efficacia sono la comparsa di perdita di sangue intermestruale, irregolarità mestruali ed amenorrea.

ANTIBIOTICI

Rifabutina
Rifampicina
Cefalosporine*
Penicilline*
Nitrofurantoina*
Tetraciclina*
Metronidazolo*
Trimetoprim solo
o con sulfametossazolo*

Oxcarbazepina*
Topiramato*

ALTRI PSICOFARMACI

Clordiazepossido
Metadone

ANTIVIRALI

Nelfinavir
Nevirapina
Ritonavir
Efavirenz
Lopinavir/Ritonavir

LASSATIVI

Possibile ridotto
assorbimento

ANTIACNE

Isotretinoina**

FITOTERAPICI

Erba di S. Giovanni
(Hypericum perforatum)

ANTIEPILETTICI

Fenobarbital
Carbamazepina
Etosuccimide
Fenitoina
Primidone
Felbamato*

ANTIMICOTICI ORALI

Griseofulvina
Itraconazolo
Ketoconazolo

AUMENTO EFFETTO CONTRACCETTIVO

Maggiore probabilità di comparsa di effetti indesiderati (nausea-vomito, tensione e dolorabilità mammaria, emicrania e ritenzione idrica).

ANTIDEPRESSIVI

Nefazodone
Fluoxetina
Fluvoxamina
Sertralina

VITAMINA C

SUCCO DI POMPELMO

* Interferenza minore

** Farmaco teratogeno

PILLOLA CONTRACCETTIVA ED INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

RIDUZIONE EFFETTO FARMACO-ASSOCIATO

Riduzione biodisponibilità

ANTINFIAMMATORI

Acido Acetilsalicilico

BENZODIAZEPINE

Temazepam

NARCOTICI

Morfino-simili

ANTIPERTENSIVI

Metildopa

Guanetidina

IPOGLICEMIZZANTI

Clorpropamide

Glibenclamide

Glibenclamide+Metformina

Gliclazide+Metformina

VITAMINE

Vitamina B6

ANTICOLESTEROLO

Clofibrato

AUMENTO EFFETTO FARMACO-ASSOCIATO

Aumento biodisponibilità

ANTIBIOTICI

Troleandromicina

ANTIARITMICI

Metoprololo

CORTISONICI

Prednisolone

Prednisone

ANTIDEPRESSIVI

Desipramina

Imipramina

CAFFEINA

BENZODIAZEPINE

Alprazolam

Diazepam

Nitrazepam

Triazolam

IMMUNOSOPPRESSORI

Ciclosporina

ANTISPASTICI

Tizanidina

TRANQUILLANTI




Meprobamato

ANTIASMATICI

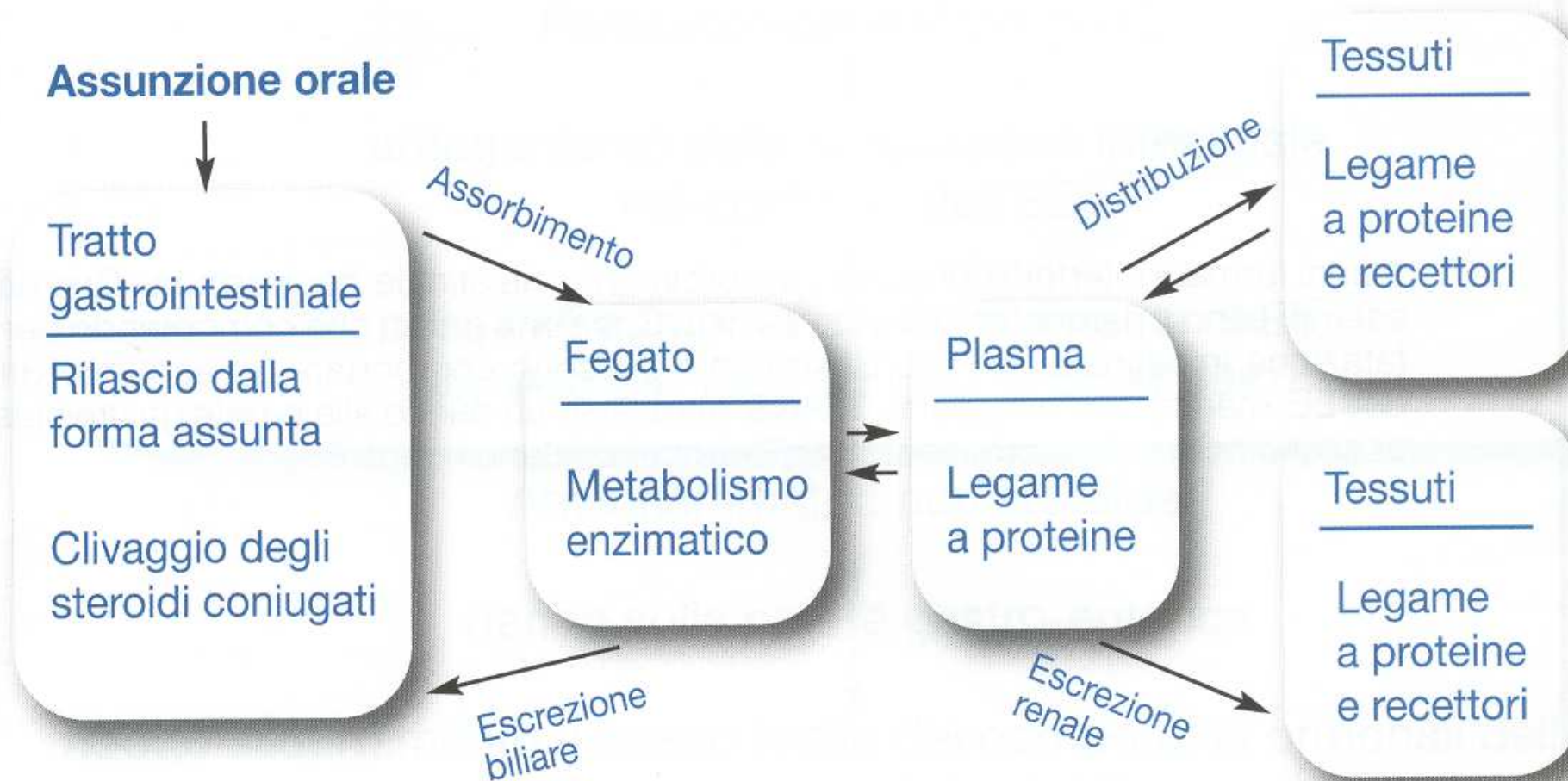
Teofillina

Metodo contraccettivo aggiuntivo

Suggerimenti pratici

-  **Proseguire l'uso dell'estroprogestinico**
-  **Consigliare contraccezione di barriera da continuare per 7 giorni dopo il termine del trattamento con altro farmaco**
-  **Se il termine di assunzione dell'altro farmaco cade nel previsto intervallo libero dell'EP, oltre al contraccettivo di barriera, proseguire immediatamente con una nuova confezione di pillola**

FARMACOCINETICA DI UN ORMONE STEROIDEO DOPO SOMMINISTRAZIONE ORALE



INTERAZIONE CIBO-FARMACO

Uno degli esempi più classici di questa interazione è quello di un farmaco che causa una nausea cronica o una diarrea, che può portare a scarso assorbimento del principio attivo.

Un cibo/nutriente che altera il funzionamento degli isoenzimi del Cit. P450 (ad es. iperico) o interferisce con i meccanismi di assorbimento intestinale (ad es. lattosio), può interferire con gli effetti di un farmaco.

FATTORI NUTRIZIONALI, COMPORTAMENTALI, SUPPLEMENTI, ECCIPIENTI E POSSIBILI INTERFERENZE CON IL FARMACO

- Diete speciali (ad es. particolarmente ricche di fibre), con aumento della velocità di transito intestinale
- Supplementi nutrizionali (ad es. iperico)
- Prodotti erboristici o fitonutrienti (ad es. iperico)
- Assunzione di alcool
- Abuso di droghe o farmaci
- Elementi non-nutrienti in alcuni cibi (ad es. lattosio)
- Eccipienti in farmaci o cibi (ad es. glutine o lattosio)
- Induzione del vomito o uso eccessivo di lassativi (ad es. nell'anoressia)

FARMACI CHE POSSONO RIDURRE I LIVELLI PLASMATICI DI EE (1)

Rifampicina



azione sul Citocromo P450
(CYP3A4, che catalizza la 2-idrossilazione
dell'etinilestradiolo)



accelerazione del metabolismo e riduzione
della biodisponibilità dell'EE



aumento breakthrough bleeding e possibile riduzione
dell'efficacia contraccettiva

*N.B. l'effetto di tale induzione enzimatica può persistere
per vari giorni dopo l'interruzione del trattamento.*

(Back DJ, 1994)

FARMACI CHE POSSONO RIDURRE I LIVELLI PLASMATICI DI EE (2)

Fenobarbital, Fenitoina, Carbamazepina



azione sul Citocromo P450 (CYP3A4, che catalizza la 2-idrossilazione dell'etinilestradiolo)



accelerazione del metabolismo e riduzione della biodisponibilità dell'EE



possibile riduzione dell'efficacia contraccettiva

INTERAZIONI FARMACI/EPs

Paracetamolo – Vitamina C

↓
estensiva solfatazione durante l'assorbimento intestinale

↓
esaurimento temporaneo del pool dei solfati

↓
riduzione della solfatazione dell'EE a livello della parete intestinale

↓
possibile aumento dei livelli
ematici di EE

(Shenfield GM, 1993)

FARMACI CHE POSSONO ALTERARE L'EFFICACIA DEGLI EPs

Hypericum perforatum



induzione di enzimi responsabili
del metabolismo dei farmaci (Citocromo P450)



diminuzione dei livelli plasmatici di estroprogestinici

N.B. l'effetto di tale induzione enzimatica può persistere per vari giorni dopo l'interruzione del trattamento con preparazioni a base di Hypericum perforatum.

EFFETTO DEL RITONAVIR SULLA FARMACOCINETICA DELL'EE IN DONNE SANE VOLONTARIE

4

- Ridotte concentrazioni di etinilestradiolo con l'uso di tale farmaco antivirale.
- Riduzione del 41% dell'area sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC).
- Le variazioni nella farmacocinetica dell'EE erano compatibili con aumenti della clearance dovuti ad induzione degli enzimi della glucuronoconiugazione e/o idrossilazione del Citocromo P450.

(Ouellet D et al, Br J Clin Pharmacol, 1998)

Iniziare la contraccezione ormonale

- Semplificare i requisiti per iniziare l'uso della contraccezione ormonale, garantendo la sicurezza per la salute della donna, può favorire la diffusione della contraccezione sicura.

Questo cambiamento non banalizza la prescrizione dei contraccettivi ormonali, ma sposta l'attenzione dei sanitari da procedure rivelatesi non del tutto appropriate verso altre, più mirate.

Linee guida e documenti di consenso tra esperti, emanati da istituzioni rappresentative e da autorevoli associazioni professionali, propongono un atteggiamento *leggero, ma non superficiale* verso la prima prescrizione di contraccettivi

Esaminare pelvi e seno?

- Una revisione bibliografica delle prove di efficacia, delle linee guida e dei documenti di consenso tra esperti indica che esame pelvico e senologico non sono requisiti necessari per la prescrizione di contraccettivi ormonali

Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

- Fa un esame dettagliato della letteratura pubblicata fino ad aprile 1998 sulla sorveglianza biologica della contraccezione orale estroprogestinica. Le conclusioni raccomandano che nella donna non fumatrice, priva d'antecedenti personali o familiari per malattia metabolica, la realizzazione del bilancio ematico non ritardi la prescrizione di estroprogestinici.

Canadian consensus conference on contraception del 1998

- Non sono richiesti esami di laboratorio per screening nella valutazione preliminare alla prescrizione di estroprogestinici.
- La valutazione dei lipidi plasmatici e del metabolismo glicidico dovrebbe seguire le indicazioni più generali (che sconsigliano lo screening nelle donne di età inferiore a 45 anni prive di fattori di rischio cardiovascolare).
- Inoltre, lo screening per le anomalie dei fattori della coagulazione viene definito, per gli alti costi e la relativa imprecisione, poco funzionale per la contraccezione.

La linea guida del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*, pubblicata nel 2000

- Non sono necessari esami ematologici per la prima prescrizione di estroprogestinici quando non siano presenti altre indicazioni cliniche.
Uno screening per la ricerca di mutazioni del fattore V di Leiden - per identificare il rischio genetico di trombosi venosa profonda - finirebbe con il negare l'accesso alla contraccezione ormonale a molte donne, prevenendo un numero molto piccolo di decessi secondari a embolia polmonare. L'attenta rilevazione, nella storia clinica personale e familiare, di episodi di trombosi venosa profonda idiopatica permette di identificare le donne a rischio, che possono beneficiare di un contraccettivo privo di estrogeni.
In assenza di prove di efficacia sulla frequenza dei controlli nelle utilizzatrici di contraccettivi estroprogestinici, la linea guida raccomanda un primo controllo dopo tre cicli d'uso, per valutare tollerabilità e pressione arteriosa; in seguito sarebbe opportuno riconsiderare la storia clinica e la pressione sanguigna ogni sei mesi.

Sorveglianza nel corso dell'assunzione degli EP

- * Controllare le nuove utilizzatrici entro 1 - 2 mesi dall' inizio del trattamento
- * Nelle pazienti senza fattori di rischio (ogni 12 mesi) :
 - Visita ginecologica
 - Palpazione mammaria
 - Palpazione del fegato
 - Misurazione della pressione arteriosa
 - Esame citologico vaginale
 - Esame delle urine
 - Valutazione glicemia, profilo lipidico e lipoproteine, coagulazione
- * Le pazienti con fattori di rischio necessitano di ulteriore colloquio ogni 6 mesi con misurazione della pressione arteriosa

Requisiti medici per prescrizione contraccettiva

Quale valutazione prima della prescrizione?

In Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use, sono definite una serie di condizioni (caratteristiche individuali, come ad esempio l'età o la parità, o situazioni patologiche pre-esistenti e conosciute, come ad esempio diabete o ipertensione) che possono influenzare l'eligibilità per l'uso di ogni metodo contraccettivo

Queste condizioni sono classificate in una delle seguenti quattro categorie

- **1 condizione in cui non esistono controindicazioni all'uso del metodo contraccettivo**
- **2 condizione in cui i vantaggi conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono in genere più consistenti dei rischi potenziali o dimostrati**
- **3 condizione in cui i rischi potenziali o dimostrati conseguenti all'utilizzo del metodo contraccettivo sono in genere più consistenti dei vantaggi**
- **4 condizione in cui l'utilizzo del metodo contraccettivo rappresenta un rischio inaccettabile per la salute**

Le categorie 1 e 4 sono auto-esplicative.

L'attribuzione alla categoria 2 indica che il metodo può essere generalmente utilizzato, ma implica un attento follow-up.

Queste condizioni sono classificate in una delle seguenti quattro categorie

- La prescrizione di un metodo che appartiene alla categoria 3 richiede una meticolosa valutazione clinica e la possibilità di accedere senza difficoltà ai servizi medici. Per queste donne deve comunque essere presa in considerazione la disponibilità, praticabilità ed accettabilità di metodi contraccettivi alternativi; in una condizione classificata in categoria 3 il metodo dovrebbe essere prescritto unicamente se metodi più appropriati non sono disponibili o accettabili.

WHO precisa comunque che i criteri medici utilizzati nella scelta di un metodo contraccettivo devono necessariamente essere integrati da una valutazione delle esigenze sociali, comportamentali e da altri criteri non-medici.

In particolare, perché i cittadini che si rivolgono ai servizi per la contraccezione possano esercitare effettivamente il loro diritto ad una scelta volontaria e informata, è necessario che ricevano informazioni precise su:

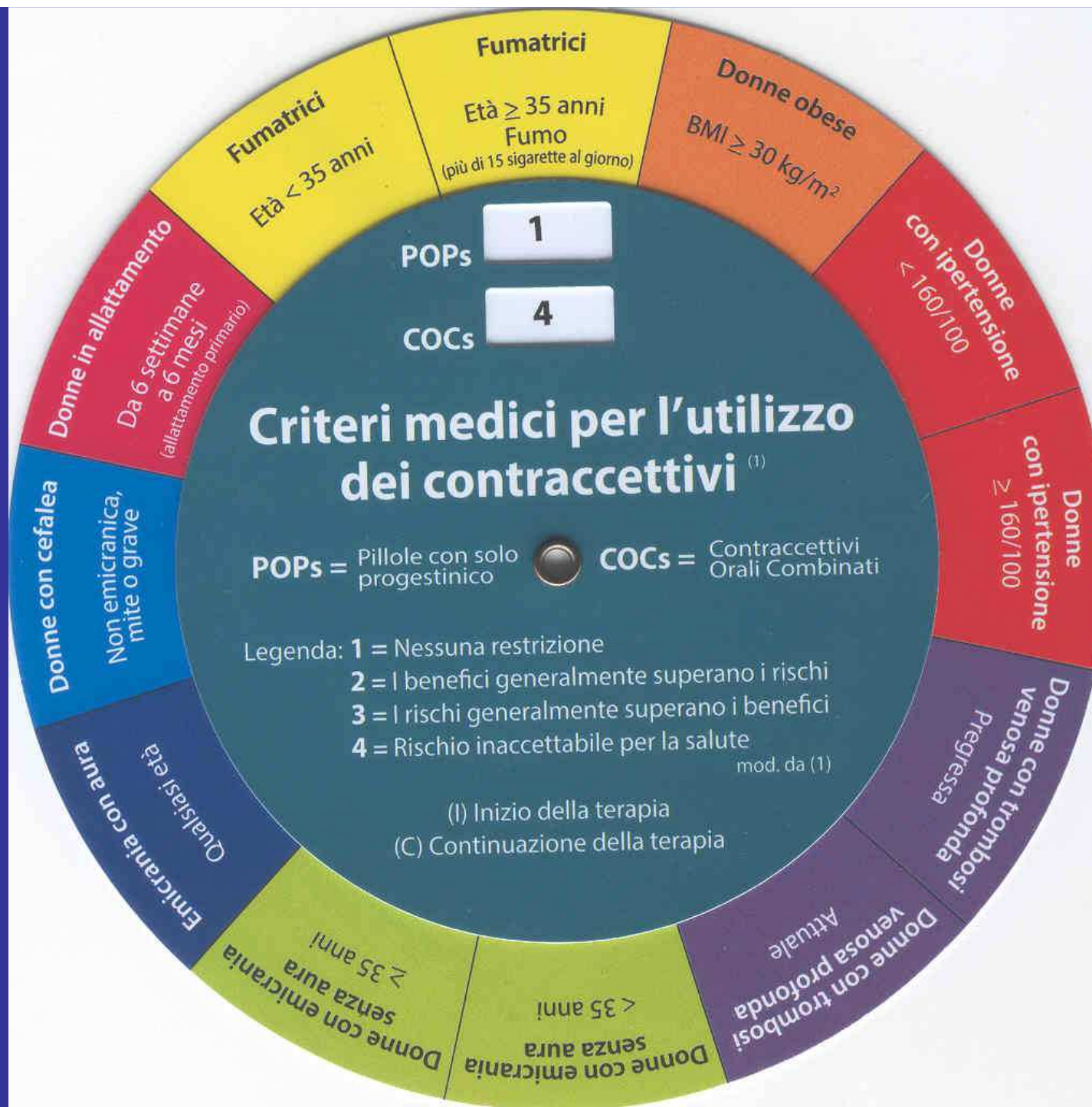
- **efficacia relativa del metodo contraccettivo;**
- **corretto utilizzo;**
- **modalità d'azione;**
- **comuni effetti collaterali;**
- **rischi e benefici per la salute;**
- **segni e sintomi che consigliano di rivolgersi nuovamente al servizio che ha prescritto il metodo contraccettivo;**
- **informazioni sul ritorno alla fertilità dopo sospensione del metodo contraccettivo;**
- **informazioni per la prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse.**



















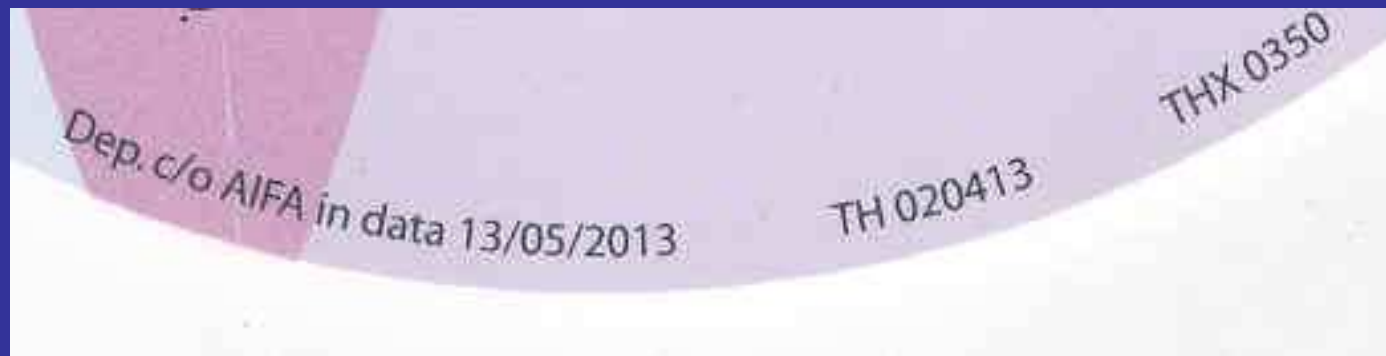






RIFERIMENTI:

1. World Health Organization Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 4th edition 2009.



Contraccettivi orali di III generazione

- Il rischio di trombosi venosa profonda (VTP) conseguente all'uso di *contraccettivi orali combinati* (COC) contenenti gestodene e desogestrel - definiti di *terza generazione* - costituisce una questione controversa.

Le principali osservazioni del documento del *Ministero della salute* sono:

- I COC cosiddetti di **terza generazione** sono progressivamente divenuti nel corso degli ultimi anni il mezzo più comune di contraccezione farmacologica, rappresentando in Italia fino al **94%** di tutte le prescrizioni di questi farmaci.
- L'introduzione sul mercato di questi nuovi prodotti ha conseguito l'obiettivo di una **migliore accettabilità** da parte delle donne, grazie ad una **più bassa frequenza di sintomi collaterali minori**.
- Il profilo complessivo di sicurezza è senz'altro confermato: i dati sono tutti concordi nel documentare che, **nel 99.95% dei casi, l'assunzione di questi COC è sicura**.

Le principali osservazioni del documento del *Ministero della salute* sono:

- La sorveglianza specifica di questa area di rischio aveva, a partire dal 1995, suggerito l'ipotesi che, pur mantenendo il loro profilo di sostanziale sicurezza, i **nuovi COC potessero essere meno sicuri rispetto alla generazione di pillole precedenti per una delle complicanze cardiocircolatorie, la tromboembolia venosa (TEV).**
- Il rischio di TEV, già di per se molto basso, si associa in una percentuale ancor più bassa di casi ad una complicanza più grave: l'embolia polmonare. Ai risultati dei primi studi altri se ne sono aggiunti, permettendo di arrivare alla posizione riassunta nei documenti oggi pubblicati dopo un processo di valutazione molto lungo e discusso, che ha coinvolto esperti, rappresentanti di produttori e consumatori, organizzazioni femminili di diversi Paesi d'Europa.

Le principali osservazioni del documento del *Ministero della salute* sono:

- I dati tecnici sono scientificamente molto solidi, ma come sempre hanno bisogno di criteri di interpretazione e applicazione guidati da una comprensione chiara e da una *volontà e capacità di dialogo* tra i medici e le donne; il messaggio va, in parallelo e con uguale responsabilità, alle due parti protagoniste del dialogo e della decisione.
- Le donne che stanno attualmente prendendo un contraccettivo orale di tipo combinato non hanno alcun motivo di interrompere il trattamento in base ai suddetti dati. Se stanno assumendo un contraccettivo orale di tipo combinato contenente desogestrel o gestodene e se è ben tollerato, possono continuare a utilizzarlo. Per qualsiasi dubbio è in ogni caso opportuno rivolgersi al medico di famiglia, al ginecologo o al farmacista.

Contraccettivi orali di III generazione

Contraccettivi orali: quantificare il rischio

- Dopo le prime ricerche, che identificavano un aumento di rischio per TVP nelle utilizzatrici di COC di terza generazione, almeno 16 lavori successivi hanno confrontato seconda e terza generazione. La [metanalisi](#) mostra che *l'uso di COC di terza generazione comporta un rischio relativo di TVP di 1.7 volte rispetto ai COC di seconda generazione.* Questo eccesso di rischio non dipende da fattori confondenti presenti negli studi.

Un RR pari a 1 significa che l'incidenza è la stessa nei due gruppi a confronto, un RR di 2 significa un raddoppio dell'incidenza, un RR di 0,5 significa un dimezzamento e così via.

Contraccettivi orali di III generazione

Contraccettivi orali: quantificare il rischio

- La linea di riferimento è rappresentata dall'incidenza di 5 casi di TVP per 100.000 donne/anno tra le giovani donne, senza fattori di rischio, che non utilizzano contraccettivi.
- L'incidenza di TVP nelle utilizzatrici di COC di seconda generazione è 15 casi ogni 100.000 donne/anno
- L'incidenza di TVP nelle utilizzatrici di COC di terza generazione corrisponde a 25 casi ogni 100.000 donne/anno.
- La **mortalità** da TVP è 1-2% dei casi e corrisponde a 2 eventi per milione di utilizzatrici di COC. La mortalità da TVP in gravidanza è circa 12 casi per milione di gravidanze

INFORMAZIONI PER LE PAZIENTI

Gentile signora,

- le recenti notizie di un aumentato rischio di **trombosi venosa profonda** in chi usa pillole contraccettive di *terza generazione* possono averla preoccupata.
- La *pillola* ha migliorato la vita affettiva e la sessualità delle donne e delle coppie che desiderano rimandare la gravidanza ad un momento più favorevole. I suoi effetti positivi e negativi sulla salute femminile sono stati ampiamente studiati per 50 anni. Gli svantaggi legati al suo utilizzo sono meno frequenti dei vantaggi, non ultimo quello di poter evitare la gravidanza quando le condizioni di salute non sono ottimali.
- Vorremmo fornirle alcuni elementi per aiutarla a chiarire il problema e informarla sul rischio di trombosi venosa profonda associato all'uso dei contraccettivi, per consentirle di scegliere, insieme al suo medico, la strategia di contraccezione migliore.

INFORMAZIONI PER LE PAZIENTI

- La *prima generazione* di pillole era caratterizzata da alti dosaggi dei suoi componenti, con marcati effetti collaterali.
- Con la *seconda generazione* sono stati ridotti i dosaggi e introdotti principi attivi, come il **levonorgestrel**, che hanno notevolmente migliorato la tollerabilità delle preparazioni.
- Più recentemente, nelle preparazioni contraccettive sono stati introdotti i progestinici di *terza generazione* (**gestodene e desogestrel**), con lo scopo di ridurre il rischio di malattie cardiovascolari (come infarto miocardico e ictus) e migliorare i piccoli disturbi che a volte accompagnano l'assunzione della pillola.
- Questa progressiva evoluzione ha portato a percepire le nuove pillole di *terza generazione* come *leggere*, sia perché a basso dosaggio di componenti, sia perché meglio tollerate.

INFORMAZIONI PER LE PAZIENTI

- Questa fiducia viene ora incrinata dalle affermazioni di esperti che, basandosi sulle più recenti ricerche, hanno rilevato una maggior frequenza di tromboembolie venose profonde fra le utilizzatrici di pillole contenenti progestinici di *terza generazione*.
- La trombosi venosa profonda è la formazione di coaguli nelle vene, prevalentemente degli arti inferiori e del bacino. A volte essa si complica con il distacco di un embolo, che va ad occludere un'arteria (embolia). Quando il processo interessa il cuore, il polmone o il cervello si tratta di un'evenienza molto grave.
- Gli studi citati in questi giorni dalle fonti di informazione rilevano che i progestinici di *terza generazione* (*gestodene e desogestrel*) aumentano effettivamente il rischio di trombosi venosa profonda, ma nello stesso tempo precisano che si tratta di un evento raro.